

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



ESTUDIO DE PREVALENCIA

DE HIPERTENSIÓN PULMONAR

EN UNA COHORTE ESPAÑOLA DE PACIENTES

CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA

INMUNODEFICIENCIA HUMANA

TESIS DOCTORAL

CLARA ITZÍAR SOTO ABÁNADES

Madrid, 2017

Directores de Tesis

Prof. Francisco Arnalich Fernández

Dr. Juan José Ríos Blanco

A mi querido Rubén y a mis tres hijos: Juan, Clara y Alba.

Ellos han sido testigos del esfuerzo e ilusión que ha supuesto este trabajo

y son la esencia de mi vida y mi más preciado tesoro.

A mi generosa madre por ser parte de mí y a mi sabio padre por ser mi maestro;

siempre estaréis conmigo.

A mis tres hermanos por hacerme feliz

y llevarme siempre de la mano por el camino de la verdad, la nobleza y la luz.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Juan José Ríos Blanco, director de esta tesis, excelente profesor, médico humanista, gran amigo y mejor persona. Sin su entrega, su pasión por el trabajo y los enfermos, su afán de crecer cada día y su lucha por perfeccionar el “buen hacer” en nuestra profesión, mi camino no habría sido el mismo. Sus enseñanzas y su apoyo han contribuido en gran medida a embellecer y perfeccionar mi forma de llegar a los pacientes y profundizar en el mundo de la ciencia. Esta tesis es el resultado de 7 años de trabajo junto a él, con momentos de luces y sombras, pero que han supuesto una irrepetible experiencia por la que le estaré siempre agradecida.

Al Dr. Francisco Arnalich Fernández, Catedrático de Medicina, Jefe del Servicio de Medicina Interna y director de esta tesis. Su magisterio en el conocimiento de la Medicina junto con su constante apoyo, estímulo y orientación a lo largo de estos años, han supuesto para mí un pilar básico para llevar adelante este proyecto y también el trabajo asistencial del día a día.

Al Dr. Antonio Gil Aguado, antiguo Jefe de Sección y tutor en mis años de Residencia. Desde que era estudiante de tercero de Medicina supo encontrar las palabras, interesarme por lo científico, estimularme en el trabajo diario y enseñarme a amar mi profesión y desarrollarla con buen humor. A Paz, a Emma y a Sol por sus consejos, su cariño y su ayuda con los trámites y sus recovecos.

A todo el equipo de Medicina interna 2, especialmente al Dr. Bernardino por su apoyo y ayuda desde el primer minuto en el que se planteó esta tesis. Al Dr. Arribas por creer en mí. A Juanmi y Mario por todo su trabajo. Al Dr. Peña que es único.

A los compañeros del Servicio de Cardiología. A Gabriela por estar siempre disponible, su conocimiento y su tiempo. A Nieves por lanzarse a compartir conmigo esta aventura. A Rober y a Ana por hacer los ecocardiogramas con tanta maestría, por tan impresionante disposición y por su amabilidad.

A todo el equipo del Servicio de Radiodiagnóstico. A Maribel por todo su apoyo, su cariño y su saber. A María por su trabajo y todos esos momentos compartidos. A Lucía por sus horas de revisar datos, siempre incansable.

A Sergio Alcolea, Neumólogo y amigo, compañero de batalla en este y otros avatares. A pesar de las dificultades siempre tuviste una sonrisa y más tiempo para seguir trabajando. A todos los Neumólogos que colaboraron en los estudios funcionales.

A la sección de Hemodinámica del Servicio de Cardiología. Al Dr. Ángel Sánchez Recalde por su disciplina y profesionalidad en la realización de los cateterismos.

A todo el equipo de Estadística. Especialmente a Jesús por su compartir su experiencia, por su paciencia y sus brillantes explicaciones clave de “última hora”. A Francisco por su preciada ayuda con los interminables datos que obligaban a postponer el humo de su pipa. A Charo Madero, a Inés y a M. José. Sin vosotros no habría sido posible tratar los infinitos datos obtenidos.

A María Luisa Maquedano, querida bibliotecaria. Gracias a tus explicaciones y la serenidad de tus ojos, aprendí a manejar recursos informáticos que difícilmente habría podido utilizar sin tu ayuda. Tu disponibilidad, capacidad y conocimiento no tienen comparación y han sido fundamentales para el desarrollo de mi tesis doctoral.

A mi primo Jorge. Porque sin tu ayuda nunca hubiera acabado esta tesis. Eres grande.

A Luis, Arancha, Inés, Carolina y el Dr. Juan García Puig, por esos ocho meses en la Unidad. Vuestro apoyo para continuar en este proyecto en momentos complicados fue muy importante.

A mis tres mejores amigas, Pili, Ángela y Marta. Porque os quiero y estáis en todo lo que hago.

A Patri por el apoyo logístico y moral. A Enrique Monteoliva por recordarme lo verdaderamente importante. A mi tío Leandro por ser fuente de inspiración.

A mis compañeros de la Unidad de infecciosas por su apoyo en los inicios. A mis compañeros de Cantoblanco por su apoyo en los finales.

Por último, a todos los pacientes que participaron en el estudio. Son ellos los verdaderos protagonistas de la investigación científica.

*“Ora como si todo dependiera de Dios;
trabaja como si todo dependiera de ti.”*

San Agustín

ÍNDICES

ÍNDICE GENERAL

1. <u>INTRODUCCIÓN</u>	13
1.1. La hipertensión pulmonar (HP) en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).....	13
1.2. Clasificación de la HP.....	15
1.3. Prevalencia y epidemiología de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en la población infectada por VIH.....	17
1.3.1. Prevalencia.....	17
1.3.2. Epidemiología.....	18
1.4. Patogénesis de la HAP en VIH.....	19
1.4.1. Factores relacionados con el virus VIH.....	19
1.4.2. Coinfecciones con otros virus.....	23
1.4.3. Factores dependientes del hospedador.....	26
1.4.4. Nuevos mecanismos.....	27
1.5. Presentación clínica de la HAP en pacientes con infección por VIH.....	29
1.6. Diagnóstico de la HAP en pacientes con infección por VIH.....	30
1.6.1. Test de cribado, pruebas complementarias y diagnóstico definitivo.....	30
1.6.2. Valoración de la gravedad.....	32

1.6.2.1. Clase funcional de la NYHA.....	32
1.6.2.2. Tolerancia al ejercicio.....	33
1.6.2.3. Hallazgos en ECG y hemodinámicos.....	33
1.6.2.4. Estudios biológicos.....	33
1.7. Tratamiento de la HAP-VIH.....	34
1.7.1. Tratamiento convencional de la HP.....	37
1.7.2. Tratamiento específico de la HAP.....	38
1.7.2.1. Análogos de prostaciclina.....	39
1.7.2.2. Antagonistas de los receptores de la endotelina.....	42
1.7.2.3. Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa y estimuladores de la guanilato ciclase.....	44
1.7.3. Tratamiento antirretroviral (TARGA).....	45
1.7.4. Tratamiento quirúrgico.....	49
2. <u>HIPÓTESIS</u>	51
2.1. Fundamentos.....	51
2.2. Hipótesis de trabajo.....	52
3. <u>OBJETIVOS</u>	54
3.1. Objetivo principal.....	54
3.2. Objetivos secundarios.....	54

4. <u>PACIENTES Y MÉTODOS</u>	56
4.1. Diseño y ámbito del estudio.....	56
4.2. Pacientes.....	56
4.2.1. Sujetos del estudio.....	56
4.2.2. Criterios de inclusión.....	57
4.2.3. Criterios de exclusión.....	57
4.3. Metodología.....	58
4.3.1. Protocolo del estudio.....	58
4.3.2. Recogida de datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular y factores relacionados con la infección por VIH.....	60
4.3.3. Grupo “HTP-VIH” o núcleo del estudio.....	61
4.3.3.1. Primera etapa.....	62
4.3.3.2. Segunda etapa.....	65
4.3.3.3. Tercera etapa.....	77
4.3.3.4. Cuarta etapa o diagnóstico definitivo.....	80
4.3.4. Grupo “SOLO-ECO”	82
4.4. Análisis estadístico.....	84
4.4.1. Método estadístico.....	84
4.4.2. Estudio descriptivo.....	84

4.4.3. Estudio univariante.....	84
4.5. Consideraciones éticas y financiación.....	86
5. <u>RESULTADOS</u>	88
5.1. Pacientes seleccionados.....	88
5.2. Resultados de la estadística descriptiva.....	90
5.2.1. Datos sociodemográficos.....	90
5.2.2. Factores de riesgo y enfermedad vascular.....	90
5.2.2.1. Grupo “HTP-VIH”	90
5.2.2.2. Grupo “SOLO-ECO”	92
5.2.2.3. Pacientes con HAP confirmada.....	93
5.2.3. Factores relacionados con la infección por VIH.....	93
5.2.4. Resultados de las pruebas diagnósticas.....	97
5.2.4.1. Resultados de las pruebas diagnósticas del grupo “HTP-VIH”	97
5.2.4.2. Resultados de las pruebas diagnósticas del grupo “SOLO-ECO”	102
5.2.4.3. Resultados de las pruebas diagnósticas de los pacientes con ecocardiograma sugestivo de HP y prevalencia de HAP por cateterismo.....	104

5.3. Resultados de la estadística analítica (test de asociación con intervalos de confianza)	109
5.3.1. HAP.....	110
5.3.2. Cardiopatía estructural derecha.....	110
5.3.3. Cardiopatía estructural izquierda.....	111
6. <u>DISCUSIÓN</u>	113
6.1. Relevancia del estudio y estimación de la prevalencia de HP.....	113
6.2. Diseño del estudio.....	118
6.3. Discusión de los hallazgos en el análisis descriptivo.....	121
6.3.1. Estudio de la disnea en la población con infección por VIH.....	121
6.3.2. Estudio de los hallazgos en la ecocardiografía.....	124
6.3.3. Estudio de los hallazgos en el cateterismo cardiaco derecho y sus correlación con el ecocardiograma.....	127
6.3.4. Estudio descriptivo de los pacientes con HP confirmada por cateterismo y posible etiología de la HP.....	128
6.4. Estudio analítico: asociación entre variables.	134
6.4.1. Cardiopatía estructural izquierda.....	134
6.4.2. Cardiopatía estructural derecha e hipertensión pulmonar.....	138
6.4.2.1. Cardiopatía derecha y carga viral detectable.....	139

6.4.2.2. Cardiopatía derecha y ADVP. Posible papel del VHC.....	140
6.5. Limitaciones del estudio.....	144
7. <u>CONCLUSIONES</u>	148
8. <u>REFERENCIAS</u>	150
9. <u>ANEXO 1</u> . LISTADO DE ABREVIATURAS.....	170
10. <u>ANEXO 2</u> . HOJA DE INFORMACIONAL PACIENTE.....	174
11. <u>ANEXO 3</u> . CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	179

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación vigente de la hipertensión pulmonar de Niza 2013.....	16
Tabla 2. Clases de recomendación.....	36
Tabla 3. Niveles de evidencia.....	37
Tabla 4. Clasificación GOLD de la gravedad, según parámetros espirométricos.....	69
Tabla 5. Criterios para calcular la presencia de HP según las guías de la SEC.....	70
Tabla 6. Límites de referencia para las variables de VD.....	74
Tabla 7. Límites de referencia para las variables de VI.....	76
Tabla 8. Valores de referencia de las mediciones recogidas en la TC	79
Tabla.9. Factores clásicos de riesgo vascular presentes en los pacientes del grupo “HTP-VIH”	91
Tabla.10. Enfermedad vascular en los pacientes del grupo “HTP-VIH”.....	91
Tabla.11. Factores clásicos de riesgo vascular presentes en los pacientes del grupo “SOLO-ECO”	92
Tabla.12. Enfermedad vascular establecida en los pacientes del grupo “SOLO-ECO”.....	93
Tabla.13. Variables fundamentales respecto al estado de la infección por VIH: Porcentaje de CD4, CV y estadio CDC.....	95
Tabla.14. Número de pacientes clasificados en cada estadio de los CDC.....	95

Tabla.15. Coinfección VIH-VHB y VIH-VHC.....	96
Tabla.16. Distintos regímenes de TARGA.....	97
Tabla.17. Valores del péptido NT-proBNP.....	98
Tabla.18. Hallazgos en el parénquima pulmonar en la radiología (RX) de tórax.....	99
Tabla 19. Datos ecocardiográficos sugestivos de HAP (“HTP-VIH”).....	100
Tabla 20. Datos sugestivos de cardiopatía estructural derecha (“HTP-VIH”).....	101
Tabla 21. Datos sugestivos de cardiopatía estructural izquierda (“HTP-VIH”).....	101
Tabla 22. Datos sugestivos de HP ecocardiográfica posible (“SOLO-ECO”).....	103
Tabla 23. Datos sugestivos de cardiopatía estructural derecha (“SOLO-ECO”).....	103
Tabla 24. Datos sugestivos de cardiopatía estructural izquierda (“SOLO-ECO”)....	104
Tabla 25. Valores estadísticos de las mediciones del diámetro de las arterias pulmonares en la angio-TC.....	105
Tabla 26. Valores de las mediciones del test de la marcha de los 6 minutos, NT-proBNP, DLCO y DLCO/VA de los 7 pacientes con ecocardiograma sugestivo de HP.....	106
Tabla 27. Descriptivo detallado de los 6 cateterismos cardiacos derechos realizados	108

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Modificada del algoritmo diagnóstico propuesto por Simonneau y cols.....	34
Fig. 2. Recomendaciones de tratamiento en monoterapia con la diferentes drogas específicas en función de la clase funcional.....	35
Figura 3. Algoritmo de tratamiento y niveles de evidencia para la terapia combinada de inicio en el tratamiento de la HP, según la clase funcional.	36
Figura 4. Vías o mecanismos implicados en la patogenia de la hipertensión pulmonar.	39
Figura 5. Algoritmo diagnóstico del protocolo del estudio para ambos grupos.....	59
Figura 6. Escalas de disnea.....	64
Figura 7. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio “VIHAP”	89

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. La hipertensión pulmonar (HP) en la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)

Desde la identificación del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) hace ya más de 20 años, hemos asistido a un gran progreso en la comprensión de la patogénesis y las consecuencias clínicas de la infección por el mismo(1). Estos avances han permitido el desarrollo de múltiples terapias para la infección por VIH, y han supuesto un importantísimo incremento en la supervivencia de los pacientes infectados, así como una mejoría sustancial de su calidad de vida(2). La era de la terapia antirretroviral (“era TARGA”) y el aumento de la supervivencia que se ha logrado con la introducción de estos fármacos, han permitido a los clínicos y a los investigadores analizar la aparición de nuevos problemas a largo plazo debidos a la inmunodepresión subclínica y la activación inmune. Este aumento en la supervivencia, unido a un mejor control de las infecciones secundarias a la inmunodepresión, han favorecido la emergencia de otro tipo de complicaciones como las vasculares, que han pasado a cobrar gran importancia en términos de morbilidad y mortalidad en estos pacientes(3). Así como la propia infección por el virus y probablemente su tratamiento pueden producir, con el tiempo, un riesgo elevado de aparición de enfermedad cardiovascular de origen isquémico, otra complicación cuya patogénesis es aún hoy oscura, es la hipertensión arterial pulmonar (HAP)(1). La primera descripción de un caso se reportó en el año 1987(4); se trataba de un varón de 40 años con infección por VIH que debutó con glomerulonefritis membranoproliferativa con fracaso renal y disnea. Se realizó un cateterismo ante la ausencia de infiltrados alveolares y se demostró una hipertensión en

la arteria pulmonar sin evidencia de cardiopatía izquierda. La autopsia confirmó la existencia de una arteriopatía plexogénica pulmonar. Han sido descritas otras complicaciones de origen vascular como los tumores miocárdicos y pericárdicos, la endocarditis trombótica no infecciosa, la miocardiopatía, la aterosclerosis acelerada y la vasculopatía periférica(5).

La hipertensión pulmonar (HP) es una enfermedad progresiva cuya definición es hemodinámica: aumento de la presión arterial pulmonar media (PAPm) mayor o igual a 25 mm Hg en reposo determinada por cateterismo cardiaco derecho(6). Por mecanismos aún desconocidos se produce una proliferación celular en la pared de las arterias pulmonares de pequeño calibre, proceso que se denomina remodelado vascular, lo cual reduce la luz de estos vasos y condiciona un aumento de la presión arterial pulmonar y de la resistencia vascular pulmonar, que puede progresar a insuficiencia cardiaca derecha y muerte prematura por fracaso del ventrículo derecho(3). Está descrito que, independientemente de la etiología o proceso subyacente responsable del desarrollo de HP, su aparición se asocia a importante deterioro clínico y a un sustancial aumento del riesgo de mortalidad(7).

Dentro de las clasificaciones propuestas para agrupar y a la vez diferenciar los distintos tipos de HP, se encuentra la hipertensión arterial pulmonar (HAP); se trata de una entidad nosológica que hace referencia a un conjunto de procesos que cursan con HP precapilar, que no es debida a enfermedad respiratoria ni tromboembólica. Este es el tipo de HP que se asocia, entre otras patologías, a la infección por VIH.

Aunque es una entidad no muy frecuente, es significativamente más frecuente en los pacientes con infección por VIH que en la población general(8)(9), con una prevalencia actual estimada alrededor de 0,46%(9). Además, el desarrollo de HP se asocia a un peor pronóstico en los pacientes infectados y a un importante compromiso en su calidad de vida, similar a los efectos de la insuficiencia renal crónica terminal o la insuficiencia

cardiaca. De hecho, varios estudios demuestran que la supervivencia en pacientes con infección por VIH con HAP asociada, es menor si se compara con pacientes infectados sin HAP(10); dos tercios de las muertes en el primer grupo se producen en relación a la HAP, y son secundarias a shock cardiogénico o muerte súbita(11).

El diagnóstico de la enfermedad en sus etapas iniciales es difícil, debido fundamentalmente a la escasa especificidad de sus síntomas y signos clínicos así como al bajo índice de sospecha por parte de los clínicos que habitualmente atienden a estos pacientes. Su diagnóstico precoz supone un reto, ya que en la actualidad existen tratamientos que, instaurados de forma óptima en los estadios iniciales, mejoran claramente el pronóstico(12). La mayor morbi-mortalidad que supone la presencia de HAP en pacientes con VIH, junto a esta posibilidad de tratamiento hace que, como ya señalan algunos autores en otros países como Suiza o Francia(9)(13), sea necesaria una herramienta de cribado para lograr un diagnóstico precoz. Este hecho es especialmente relevante dado el beneficio que supone la instauración en estos enfermos de las terapias específicas que se han utilizado en la HAP idiopática con prometedores resultados(14).

1.2. Clasificación de la HP

Existen múltiples enfermedades que se asocian a HP. Estas entidades han sido categorizadas en los diferentes grupos de la clasificación vigente de Niza 2013 propuesta en 2008(15) (Tabla 1.). La clasificación diferencia cinco grupos principales, entre los cuales la HAP se sitúa en el grupo 1. La HAP asociada a algunas enfermedades concretas, por lo tanto fuera del grupo de la idiopática y la familiar, supone el subgrupo más extenso de pacientes e incluye, entre otras, la asociación con la infección por VIH(1). Esta clasificación

recoge algunos cambios respecto a la anterior de Dana Point del año 2008(16), las cuales se señalan en negrita.

Tabla 1. Clasificación vigente de la hipertensión pulmonar de Niza 2013

1.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP) <ul style="list-style-type: none">• Idiopática• Heredable (BMPR2, ALK-1, endoglin, SMAD9, CAV1, KCNK3, desconocida)• Inducida por fármacos o toxinas• Asociada a: Conectivopatías, infección por VIH, hipertensión portal, cardiopatías congénitas, esquistosomiasis• Hipertensión pulmonar persistente del recién nacido 1' ENFERMEDAD VENOCCLUSIVA PULMONAR Y/O HEMANGIOMATOSIS CAPILAR PULMONAR 1'' HIPERTENSIÓN PULMONAR PERSISTENTE DEL RECIÉN NACIDO (HPPRN) 2.- HIPERTENSIÓN PULMONAR POR ENFERMEDAD DEL CORAZÓN IZQUIERDO <ul style="list-style-type: none">• Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo• Disfunción diastólica del ventrículo izquierdo• Enfermedad valvular• Obstrucción congénita / adquirida del tracto de entrada o salida del ventrículo izquierdo 3.- HIPERTENSIÓN PULMONAR EN ENFERMEDADES RESPIRATORIAS Y/O HIPOXIA <ul style="list-style-type: none">• Enfermedad pulmonar obstructiva crónica• Enfermedad pulmonar intersticial• Otras neumopatías con patrón mixto obstructivo y restrictivo• Trastornos respiratorios del sueño• Hipoventilación• Exposición crónica a altitud• Neumopatías del desarrollo 4.- HIPERTENSIÓN PULMONAR TROMBOEMBÓLICA CRÓNICA 5.- HIPERTENSIÓN PULMONAR DE MECANISMO MULTIFACTORIAL O NO ACLARADO <ul style="list-style-type: none">• Enfermedades hematológicas: Anemia hemolítica crónica, trastornos mieloproliferativos, esplenectomía• Enfermedades sistémicas: Sarcoidosis, histiocitosis pulmonar, linfangioleiomiomatosis• Metabólicas: Enfermedades por depósito glucógeno, Enfermedad de Gaucher, trastornos tiroideos• Cardiopatías congénitas distintas a shunt sistémico pulmonar• Otras: obstrucción tumoral, mediastinitis fibrosante, insuficiencia renal crónica, HP segmentaria

1.3. Prevalencia y epidemiología de hipertensión arterial pulmonar (HAP) en la población infectada por VIH

1.3.1. Prevalencia

La HAP asociada a la infección por VIH, es una entidad poco frecuente. En la era previa a la aparición del TARGA, en el año 1997, la prevalencia de la HAP se estimaba aproximadamente en un 0,5 % de los pacientes infectados(10). Este dato supone que la prevalencia de la enfermedad es 25 veces superior en pacientes con infección por VIH respecto a la población general no infectada(17). En el año 2008, se llevó a cabo el estudio prospectivo con la cohorte más extensa estudiada, 7648 pacientes con infección por VIH, realizado por Sitbon y col(9), que demostró una prevalencia similar del 0,46 %, ya en la era moderna de la terapia para el VIH, lo cual sugiere que la TARGA no ha supuesto un impacto significativo en términos de prevención de la HAP asociada a infección por el virus(3)(18). Sin embargo, es posible que estos estudios infraestimen la verdadera prevalencia de HAP en la población con VIH, dado que no incluyen los estadios asintomáticos, y esta enfermedad comienza a desarrollarse meses antes de la aparición de sus síntomas típicos y por tanto de su diagnóstico. Existe un meta-análisis reciente que recoge datos de prevalencia de HAP en pacientes con infección por VIH en África, continente que acarrea la mayor carga de población infectada del mundo; en estos países es más compleja la recogida de datos científicos, por lo que los estudios tienen aún mayor mérito. Se recogieron todas las publicaciones desde el año 1980 hasta el 2016. De 121 estudios, solo 3 fueron seleccionados por motivos de metodología, precedentes de Camerún, Tanzania y Sudáfrica(19). Se estimó una prevalencia de HAP de 14%, significativamente más alta que la publicada en series pertenecientes a países desarrollados. El motivo de esta diferencia radica en el menor acceso de estas poblaciones a la sanidad

con el consecuente retraso en el diagnóstico y la terapéutica de la infección por VIH y de sus complicaciones.

1.3.2. Epidemiología

Respecto las características epidemiológicas de los pacientes infectados por VIH con HAP, un estudio de revisión reciente del año 2010 realizado por Janda y col(3), analizó un total de 154 casos, trece cohortes, una serie de casos y dos estudios caso-control en la literatura publicada hasta esa fecha (85 publicaciones). La mayoría de los pacientes (66 %) procedían de Estados Unidos y Francia y las características más importantes de estos sujetos infectados por VIH diagnosticados de HAP fueron las siguientes: la media de edad fue de 35+/- 9,6 años, el 59% eran varones, los principales factores de riesgo para contraer la infección por VIH fueron el uso de drogas vía parenteral (49%) y la práctica sexual entre varones (21%), la media de recuento de CD4 en el momento del diagnóstico de HAP fue de 252+/-304 células/ μ L, el porcentaje de pacientes en estadio de SIDA al diagnóstico fue del 53%, la infección por el VHB y VHC estaba presente en el 12% y el 14% respectivamente, y la media de tiempo entre el diagnóstico de la infección por VIH y el diagnóstico de HAP fue de 4,3 +/-4 años.

Un factor predisponente para la aparición de esta enfermedad es la adquisición del virus mediante el uso de drogas por vía parenteral(11)(20). Esta práctica ha sido más prevalente como forma de transmisión en España en comparación con otros países europeos. Este dato se correlaciona con los estudios epidemiológicos que recogen una incidencia anual de infección por VIH entre adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) mucho mayor en nuestro país que en otros europeos(21). Aunque sería más exacto señalarlo en el apartado de patogénesis, a este respecto cabe destacar que existen estudios

que explican este hecho como un fenómeno en el que la inyección de droga parenteral funciona como un “second hit” para el desarrollo de HAP(22). En modelos animales se ha demostrado que la inyección de morfina en macacos con infección por VIH interactúa con las proteínas virales. El resultado es un incremento de la apoptosis celular que promueve la proliferación de las células resistentes a este fenómeno apoptótico. Esta respuesta aberrante en el endotelio produce una angio-obliteración en los vasos, además de una inflamación perivascular, una infiltración pulmonar por macrófagos y elevación de algunos marcadores como IL-8 participantes en el remodelado vascular.

1.4. Patogénesis de la HAP en VIH

La causa última de la HAP asociada a la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, es incierta. La ausencia de partículas virales en las lesiones plexiformes complejas de estos pacientes indica que una acción indirecta de la infección viral sobre factores de inflamación y crecimiento puede actuar como un desencadenante en un paciente predispuesto(9). Por tanto, está claro que existe un papel fundamental del propio virus, pero también parecen jugar un papel clave algunos factores propios del hospedador. El conocimiento de cuál es la contribución relativa de cada uno es complejo, ya que en los pacientes con infección por VIH coexisten otras condiciones que se asocian de forma independiente a la HAP como el uso de drogas vía parenteral y la infección por VHC y VHB(20)(23).

1.4.1. Factores relacionados con el virus VIH

Existe la hipótesis de que la infección latente por algunos virus puede asociarse a la aparición de HP. Es conocida la asociación del virus de Epstein Barr con la enfermedad de

Hodgkin así como el parvovirus y el citomegalovirus se asocian también con el síndrome de Sjögren. Ambas enfermedades pueden cursar con HP(24). Las partículas virales pueden afectar directamente a la circulación pulmonar obliterando los vasos o, de forma indirecta, produciendo una inflamación mantenida. En el pulmón, el virus VIH infecta de forma primaria a los macrófagos por lo que se genera un potencial reservorio para transmitirse a los linfocitos T circulantes, y condiciona también un acúmulo de proteínas virales como Nef, Tat y gp120, que pudieran tener un papel directo o indirecto sobre el endotelio vascular pulmonar. La exposición crónica a estos productos virales así como la deficiencia producida en la regulación de las células T y la producción alterada de quimioquinas y citoquinas, podría contribuir a la disfunción vascular pulmonar(24).

- **Nef:** el denominado “negative factor”, es una proteína que originalmente fue identificada de forma errónea como reguladora negativa para la replicación viral. Desde entonces, ha sido ya reconocida como una molécula crítica en el mantenimiento de las altas cargas virales durante el curso de infección por VIH y como acelerador de la evolución clínica a SIDA en humanos infectados por el virus así como en macacos Rhesus. Junto a las proteínas Tat y Rev, se expresa de forma cuantiosa durante la infección viral precoz. Nef participa mediante diferentes vías en el inicio y la persistencia de la infección por VIH, incluyendo el aumento en la virulencia del agente, la disregulación de las moléculas involucradas en la respuesta inmune como el complejo mayor de histocompatibilidad tipo I y los CD4, así como de otras moléculas como Fas y el receptor mediado por apoptosis del TNF(25). En el artículo de Voelkel publicado en AIDS en 2008(26), se recogen distintos estudios realizados en macacos y en humanos que relacionan esta proteína viral con el desarrollo de HP. La hipótesis propuesta que implica a Nef en el desarrollo de la vasculopatía pulmonar sería la siguiente: esta proteína que tiene la capacidad de entrar

dentro de los linfocitos mediante receptor CXCR4, también puede penetrar mediante el mismo receptor en las células endoteliales induciendo la apoptosis en ellas. El inicio de la fagocitosis de estos cuerpos apoptóticos por las células de la vecindad, podría iniciar la cascada inflamatoria que incluye una mayor producción de factores de crecimiento y citoquinas como VEGF, que resultaría en una emergente producción de células endoteliales resistentes a la apoptosis, ocasionando así una proliferación endotelial descontrolada con la subsiguiente selección de estas células resistentes a la apoptosis con un fenotipo angioproliferativo(27). El hecho de que las lesiones vasculares complejas presentes en los pacientes con HAP e HAP asociada a infección por VIH sólo se observen en macacos infectados con el virus SIV (similares al VIH) que contienen la proteína quimérica Nef(28), junto a la presencia de esta proteína en la lesiones vasculares de pacientes con VIH e HAP, apoya la hipótesis de que la proteína juegue un papel en el desarrollo de la enfermedad arterial pulmonar. Un estudio publicado en 2012 del grupo de trabajo americano de Almodóvar, describió hasta 10 polimorfismos del dominio funcional de la proteína NEF que se encuentran sobreexpresados en células sanguíneas y tejido pulmonar de enfermos europeos con HAP-VIH, respecto de controles infectados por el virus pero sin HAP(29). La utilidad real de esos polimorfismos como predictores del desarrollo de HAP debe ser evaluada con más investigaciones.

- **Tat:** esta proteína denominada factor transactivador del VIH-1, presente en las células infectadas por el VIH e indispensable para la replicación viral, es capaz de interaccionar mediante al menos tres tipos distintos de receptores con la célula endotelial y produce diferentes tipos de repuesta biológica en el endotelio(30). A nivel genético-molecular, se conoce que esta proteína inhibe la expresión del receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea (BMPR2), cuya función principal es inducir la apoptosis en

varios tipos celulares(31). La insuficiente función de BMPR2 produciría un excesivo crecimiento y proliferación de las células endoteliales, lo cual pudiera contribuir al desarrollo de HP(32). A pesar de la plausibilidad de esta teoría, algunos estudios realizados en pacientes con VIH-HAP (una cohorte de 19 pacientes procedentes de Estados Unidos y Francia(11) y otra de 50 pacientes(33)), no han logrado demostrar mutación alguna en el gen que codifica para BMPR2 en ninguno de ellos. Este hecho sugiere que la disregulación de esta proteína en estos casos no esté producida por una mutación, como lo está en los casos de HAP familiar, sino por otros factores como la propia infección viral y la interacción con proteínas propias del virus, como ya se ha señalado.

- **Gp120:** Se trata de una proteína de superficie viral que facilita la unión del VIH a los linfocitos CD4. Se ha comprobado en estudios in vitro, que esta proteína es capaz de estimular la secreción de endotelina-1 (ET-1) por algunas células como los macrófagos(1). La ET-1 induce la vasoconstricción y la proliferación de las células musculares lisas del endotelio en pacientes con HAP idiopática y se ha visto específicamente involucrada también en el desarrollo de la HAP el paciente con infección por VIH(33). Se ha comprobado la existencia de niveles aumentados de ET-1 en monocitos circulantes de estos pacientes infectados, a diferencia de controles sanos en los que no se ha evidenciado la expresión aumentada de esta molécula. Este descubrimiento junto a otros, apoya la teoría de un papel indirecto del virus mediado por las proteínas virales en la patogénesis de la enfermedad(33). Algunos estudios más recientes tratan de demostrar la relación directa entre la ET-1 y el desarrollo de HAP en pacientes infectados. Un trabajo multicéntrico americano publicado en 2016 midió los niveles de ET-1 en 106 pacientes con infección por VIH a los que se les realizó un ecocardiograma transtorácico(34); en 65 de ellos la presión sistólica en la arteria Pulmonar fue mayor de 30 mmHg por lo que se sometieron a

cateterismo cardiaco derecho. Se evidenciaron niveles significativamente más altos de ET-1 en aquellos enfermos con cifras más altas de presión pulmonar por ambas técnicas. Sus resultados sugieren que los niveles altos de ET-1 suponen un riesgo independiente de disregulación endotelial que contribuye al desarrollo de HAP. El trabajo español publicado en 2014 por el grupo de Feijoo MQ demostró incluso que en pacientes infectados por VIH con HAP grave, los niveles de ET-1 están más elevados que en aquellos enfermos con HAP leve o moderada(35).

Existen varias y distintas anormalidades en la función vascular pulmonar que se han implicado en la patogénesis de la HP. La participación de ciertos mediadores clave como son la excesiva producción de la endotelina 1 (ET-1), y la insuficiente producción de otras como el óxido nítrico y la prostaciclina, han orientado la investigación al desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas dirigidas hacia estos marcadores de disfunción endotelial. Todo ello ha supuesto una mejora importante en el manejo de esta enfermedad(36).

Otro trabajo reciente llevado a cabo en modelos murinos sugiere además otra posible diana terapéutica centrada en la vía CCR5(37). Se trata de un co-receptor para VIH 1 presente en macrófagos y células vasculares. Se ha demostrado su expresión en tejido pulmonar de pacientes con HP idiopática y también en macacos con infección por VIH. El estudio sugiere que el fármaco maraviroc, que inhibe esta vía y la de gp120, pudiera jugar un papel en la terapéutica de estos enfermos.

1.4.2. Coinfecciones por otros virus:

Algunos otros agentes, con frecuencia asociados a la infección por VIH, pudieran contribuir a la patogenia de la HP, ya que son causa también de inflamación mantenida en el tiempo en estos enfermos. Sin embargo se conoce muy poco acerca de la historia natural

de cualquier forma de HP relacionada con infección viral y los mecanismos moleculares que están implicados de forma concreta en su patogénesis. Estudios de biología molecular realizados con proteínas virales o con viriones clónicos, podrán arrojar más luz en el futuro sobre los potenciales mecanismos moleculares mediante los cuales parece que las proteínas virales inducen la angioproliferación(24).

- **Virus herpes 8 (HHV8):** este virus conocido por su asociación con el Sarcoma de Kaposi y la Enfermedad de Castleman Multicéntrica, está incuestionablemente ligado a desórdenes proliferativos y angioproliferativos(38). De hecho, el virus contiene en su material genético, algunos genes homólogos a los humanos que participan en la angiogénesis pero también en la proliferación celular y en mecanismos anti-apoptosis. Existen algunos casos en los que se ha evidenciado la presencia del virus en las lesiones plexiformes de pacientes con HAP, lo que apoya que el virus pudiera participar en la patogenia(39). Sin embargo varios investigadores han intentado sin éxito encontrar evidencia de infección latente por el virus HHV8 en secciones del tejido pulmonar de pacientes con HAP idiopática mediante técnicas de inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa (PCR), por lo que en la actualidad, su papel es controvertido(40). Existe un estudio que, sin aportar datos estadísticamente significativos, sugiere que el HHV8 pudiera tener un peso mayor en aquellos pacientes infectados por VIH sin infección por VHC(41).

- **Virus de la Hepatitis B (VHB):** La coinfección VIH-VHB es frecuente. La proteína X del virus de la Hepatitis B, ha sido implicada en la inducción de la expresión de la sintetasa inducible del óxido nítrico y del factor de crecimiento vascular endotelial

(VEGF), así como en la estabilización del factor 1α inducible por hipoxia y la inducción de la expresión de la angiopoyetina 2. Todos estos mecanismos están implicados de forma activa en la angiogénesis(26). En el contexto de la infección por el VHB, todos estos efectos pueden contribuir en las rutas fisiopatológicas involucradas en la progresión al daño hepático crónico, incluso en sus últimos estadios como la cirrosis y desarrollo de carcinoma hepatocelular. Este daño hepático puede conducir asimismo a la angiogénesis pulmonar(26).

- **Virus de la Hepatitis C (VHC):** Es controvertido el papel que pueda jugar el VHC en la patogenia de la HP en el grupo de pacientes coinfectados. El desarrollo de la misma se ha asociado en la mayor parte de los casos a la presencia de cirrosis e hipertensión portal(42)(43), y en estos enfermos la existencia de cirrosis por la coinfección con el VHC es frecuente, sobre todo en los adictos a drogas vía parenteral (ADVP). Este hecho debería suponer una mayor prevalencia de HAP en los pacientes coinfectados; no obstante parece que es la hepatopatía inmune la que más se ha asociado a la HP(44), y existen más dudas sobre la contribución del VHC en el desarrollo de hipertensión portopulmonar. La prevalencia de la HAP como complicación extrahepática en pacientes con infección por el VHC, es del 1% al 5%(45). No está bien establecido si las lesiones pulmonares son secundarias a la producción incrementada de citoquinas inflamatorias, a la replicación viral directa o a la presencia de productos virales en el propio pulmón(24). La implicación del VHC en el pronóstico de la infección por VIH es un tema controvertido: en un estudio observacional de 823 pacientes coinfectados publicado en el año 2003, se demostró que la coinfección por VHC no suponía un factor significativo en términos de supervivencia(46). No obstante, sí se reconoce la infección por este virus como un “trigger” o desencadenante de la angiogénesis intrapulmonar descontrolada(24). Sin

embargo, en un metaanálisis publicado en el año 2009, se concluye que en la era pre-TARGA, la Coinfección con el VHC no suponía un incremento en la mortalidad en los pacientes con VIH, en contraste con la era TARGA, en la que sí se demuestra un aumento de mortalidad en los pacientes coinfectados en relación a los que sólo presentan infección por VIH(47).

Estudios más recientes a nivel molecular, como el publicado por el Grupo de trabajo de Boston en 2015(48), lograron demostrar niveles de partículas de microRNA-21 (RNA no codificante) elevadas en plasma en pacientes con infección por VIH y con infección por VIH y HAP, a diferencia de sujetos no infectados. Los niveles encontrados en pacientes coinfectados por VIH y VHC resultaron aún más elevados. Por tanto, la elevación de microRNA-21 en sangre pudiera considerarse un marcador o complejo regulador específico de esta superposición de patologías.

1.4.3. Factores dependientes del hospedador:

- **Citoquinas y factores de crecimiento:** numerosas citoquinas se han visto incrementadas en pacientes con infección por VIH, las cuales se conoce que tienen efectos que contribuyen al desarrollo de la HP. IL-1 β , IL-6 y el factor de necrosis tumoral α , aumentan sus niveles durante la infección por el virus y concretamente estas moléculas han sido implicadas en la patogénesis de la HP(49). Algunas citoquinas son potentes factores de crecimiento para las células musculares lisas, los fibroblastos y las células endoteliales y de esta forma participan en los cambios estructurales característicos observados en todas las formas de HAP, incluida la ligada a la infección por el VIH. Además de estas acciones, IL-1 β produce factor de crecimiento derivado de plaquetas, una molécula de crecimiento implicada en el remodelado vascular que se produce en la HP, y que ha sido encontrada en

cantidades elevadas en biopsias pulmonares de pacientes con HAP idiopática e HAP asociada al VIH(50). Para definir exactamente cuál es el papel etiológico de estos condicionantes, es necesario un mejor conocimiento de los efectos en la vasculatura pulmonar de estas citoquinas y factores de crecimiento durante la infección por el virus y el papel que juegan en la activación inmune y en la patogénesis de la HP(1). A pesar de la innegable participación de estos mediadores inflamatorios dada la existencia de marcados infiltrados inflamatorios en los vasos pulmonares de pacientes con VIH e HAP(33), es poco probable que supongan la única causa en el desarrollo de la enfermedad, ya que se ha demostrado su presencia en pacientes con infección por VIH de los cuales sólo algunos infectados desarrollan HAP.

- **HLA:** Ya en un estudio realizado por Morse JH y col en el año 1996(51), se sugirió que aquellos individuos con un determinado alelo del antígeno del sistema mayor de histocompatibilidad, pudieran estar predispuestos a presentar HAP en el seno de la infección por VIH. Se trataba de un estudio caso control en el cual se evidenció que la frecuencia de HLA clase II DR52 y DR6, estaba incrementada de forma significativa en aquellos pacientes con VIH e HAP en comparación con un grupo control de sujetos sanos y otro grupo de pacientes con infección por VIH sin HAP.

1.4.4. Nuevos mecanismos

Un estudio novedoso liderado por el grupo de Parikh RV, ha logrado demostrar una asociación desconocida hasta la fecha de su publicación en 2014(52). Un inhibidor endógeno de la sintasa de óxido nítrico endotelial, denominada dimetil arginina asimétrica (ADMA, sus siglas en ingles), se había encontrado ligada a la HAP en pacientes no

infectados e incluso se había propuesto como predictor de mortalidad relacionado con la vasculopatía. Este grupo consiguió demostrar que los niveles elevados de este marcador se relacionan de forma independiente con la presencia de PAH en pacientes con VIH. Sugieren que la inflamación crónica asociada a la infección viral produce acúmulo de esta sustancia con la subsiguiente disfunción endotelial mediada por la vía del óxido nítrico.

Existe la teoría de que la infección por VIH ha dejado de ser, desde la introducción del TARGA, una enfermedad que produce inmunodeficiencia para pasar a considerarse una enfermedad inflamatoria crónica. En este sentido, el grupo de trabajo francés entiende que esta teoría inflamatoria (que asemeja la entidad VIH-HAP a otros tipos de HAP) abre nuevas vías terapéuticas(53). Los fármacos antirretrovirales consiguen restaurar la inmunidad mediante la recuperación de los linfocitos CD4 sanguíneos, pero sólo parcialmente de los CD4 viscerales, lo que favorece la translocación de lipopolisacáridos y conduce a una sobreproducción de IL-6 sistémica que perpetúa ese estado inflamatorio. Con estas premisas queda abierta esta vía de investigación para futuros estudios.

Trabajos muy ambiciosos han revelado en biopsias miocárdicas de pacientes con infección por VIH, HAP y disfunción ventricular derecha, datos de miocarditis, en algunos casos microvasculitis, sobreexpresión de moléculas de adhesión endotelial, e incluso genoma de VHC detectado por PCR(54). Estos datos apoyan la teoría inflamatoria, así como el papel patogénico de agentes como el VHC.

Para concluir este apartado, únicamente señalar que los hallazgos histopatológicos de la HAP asociada a infección por VIH, son similares los observados en la HAP idiopática. En una revisión de 131 casos de HAP en pacientes con VIH, la mayor parte de los ellos presentaban arteriopatía pulmonar con hipertrofia de la media, proliferación de la íntima y/o lesiones plexiformes (89%) con enfermedad venooclusiva en el 7% de los casos y arteriopatía pulmonar trombótica en el 4%(20).

1.5. Presentación clínica de la HAP en pacientes con infección por VIH

La aparición de HAP en pacientes con VIH se produce tanto en estadios avanzados como tempranos de la historia de la infección(18). No se ha descrito una relación clara con la estadificación CDC ni con el grado de inmunosupresión o el nivel de linfocitos CD4. Otro hecho que dificulta su diagnóstico precoz es que la mayoría de los síntomas relativos a la HAP son el resultado de una disfunción del ventrículo derecho, como sucede en los pacientes con HAP idiopática(55). Estos síntomas son inespecíficos y pueden ser explicados algunas veces por otras condiciones concomitantes en estos enfermos(55). La mayoría, hasta en el 93% en algunas series como la de Janda(3), presentan como síntoma predominante disnea progresiva (85%). Otros síntomas frecuentes son tos no productiva (19%), astenia (13%), síncope o presíncope (12%), y dolor torácico (7%)(20). En el examen físico los signos más característicos son el refuerzo del 2º tono, tercer ruido de galope, soplo de regurgitación tricuspídea, ingurgitación yugular y edema periférico(20). Aunque la clínica que presentan los pacientes con HAP y VIH es similar a la descrita en pacientes con HAP idiopática, el intervalo de tiempo entre el inicio de los síntomas y el establecimiento del diagnóstico de HAP es más corto en aquellos pacientes con infección por VIH en relación a los pacientes con idiopática (6 meses versus 2,5 años respectivamente). Posiblemente estos datos reflejan la estrecha monitorización de los pacientes con infección por VIH tras el diagnóstico inicial de la infección(20).

1.6. Diagnóstico de la HAP en pacientes con infección por VIH

1.6.1. Test de cribado, pruebas complementarias y diagnóstico definitivo

El diagnóstico requiere la confirmación de HAP, de la infección por VIH y la exclusión de otras causas alternativas de HP, representadas en el resto de grupos de la clasificación. Sin embargo, no se considera necesario excluir causas alternativas contenidas en el grupo 1, HAP, que coexisten frecuentemente. Así en la mencionada revisión sistemática de 131 pacientes con HAP e infección por VIH, un 18% presentaba otra condición asociada como la adicción a drogas vía parenteral, la infección por VHC o la infección por VHB(20).

La realización de un buen test de cribado de HP es fundamental en aquellos pacientes con infección ya conocida por VIH al ser un colectivo de riesgo para desarrollar esta enfermedad, que ensombrece claramente su pronóstico vital y su calidad de vida. Varios estudios alertan sobre el hecho de que el diagnóstico se realiza demasiado tarde en el curso de la enfermedad(56), en clase funcional avanzada. Por eso, lograr un diagnóstico en fases iniciales permitiría instaurar un tratamiento también de forma precoz y mejorar así el pronóstico vital. Existe un estudio realizado en la cohorte francesa cuyos objetivos principales fueron: determinar la prevalencia de HAP en pacientes con VIH en la era TARGA en dicha cohorte, y proponer un algoritmo de screening o cribado de esta enfermedad(57). Se trata del primer estudio prospectivo, nacional y multicéntrico realizado en pacientes con HAP e infección por VIH en la era TARGA. La mayor cohorte estudiada hasta la fecha con 7648 pacientes. En él se confirmó la prevalencia de enfermedad en este colectivo, 0,46%, que es similar a la de la era pre-TARGA. Se establece un algoritmo de

diagnóstico basado en un test clínico para disnea, un ecocardiograma y un cateterismo cardiaco derecho, aplicable en la práctica clínica.

Respecto a las pruebas complementarias que se utilizan clásicamente en el diagnóstico de esta enfermedad, el ecocardiograma doppler transtorácico representa la herramienta principal y debe ser siempre utilizado cuando hay una sospecha clínica de HP. El ecocardiograma estima la presión arterial pulmonar sistólica basándose en la medición de la velocidad del flujo de la regurgitación tricuspídea, y es capaz de identificar posibles causas cardiacas de la enfermedad, así como su repercusión funcional a nivel del ventrículo derecho. Se asume la presencia de HP cuando la velocidad de regurgitación tricuspídea excede los 2,8 m/sg, un valor equivalente a una PAPS (presión arterial pulmonar sistólica) > 36 mm Hg. El ecocardiograma detecta la posible presencia de HP pero no constituye la prueba diagnóstica definitiva. Es precisa la realización de un estudio hemodinámico, es decir, de un **cateterismo cardiaco derecho** que es, en la actualidad, la prueba “gold standard”. Cuando se detecta en el ecocardiograma una presión arterial pulmonar sistólica elevada, debe remitirse al paciente a una Unidad experta en esta patología, tal y como establecen las guías clínicas. Será en dicha Unidad donde se realice el cateterismo cardiaco derecho, prueba diagnóstica que, al tratarse de una exploración invasiva, está indicada sólo en los siguientes casos: grupos 1 (HAP, grupo en el que se encuadra la infección por VIH) y 4 (tromboembólica) y en aquellos casos que esté justificado porque los hallazgos puedan suponer un cambio en el tratamiento del enfermo. En aquellos casos con PAPS en el ecocardiograma < 50 mm Hg la decisión de realizar cateterismo o no, debe basarse de forma individualizada en la edad, el grado de sospecha y la comorbilidad de cada paciente.

1.6.2. Valoración de la gravedad de la HAP

Además de diagnosticar la enfermedad, una correcta evaluación de este tipo de pacientes requiere una valoración de la gravedad. Para ello se han utilizado: La clase funcional de la NYHA (New York Heart Association Clasification of patients with cardiac disease) modificada, la tolerancia al ejercicio mediante la prueba de la marcha de los 6 minutos (“6 minutes walking test”) y la ergoespirometría de esfuerzo, los hallazgos de electrocardiograma y hemodinámicos y los estudios biológicos. Las pruebas de función respiratoria se realizan como parte del estudio que identifica otras posibles causas de la HP(12), es decir, para definir si se trata de un grupo 3, debida a enfermedad pulmonar e hipoxia. Sin embargo, estudios recientes sugieren que la capacidad de difusión del monóxido de carbono está disminuida en estadios precoces de esta enfermedad, la HP, independientemente de la etiología de la misma.

1.6.2.1. Clase funcional de la NYHA

Para definir la clase funcional en la que se encuentra cada paciente al inicio del diagnóstico y para su evaluación a lo largo del tiempo, se utiliza una clasificación funcional modificada a partir de la NYHA(58). De hecho, será el grado funcional del enfermo el que sentará la indicación del inicio del tratamiento y la elección concreta del mismo. Por tanto, es fundamental clasificar bien a los individuos en el inicio, así como evaluar en el tiempo si cambian de escalón en la clasificación, ya que el estadio funcional se relaciona directamente con el pronóstico.

1.6.2.2. Tolerancia al ejercicio

Se recomienda la realización de la prueba de la marcha de los 6 minutos al diagnóstico puesto que supone otra manera de establecer la situación funcional basal de tolerancia al ejercicio y se considera un buen parámetro para medir de forma evolutiva la respuesta al tratamiento y se relaciona también con el pronóstico(58). La distancia recorrida durante esos 6 minutos se correlaciona con la severidad en la clase funcional de la NYHA en estos pacientes con HP.

1.6.2.3. Hallazgos en ECG y hemodinámicos

Además de ser el “gold estándar” en el diagnóstico de la HP, el cateterismo cardiaco derecho es una herramienta fundamental que sirve al clínico para evaluar la gravedad de la enfermedad, predecir el pronóstico, identificar otras causas de HP, evaluar la función del ventrículo derecho y valorar la vasorreactividad de la circulación pulmonar.

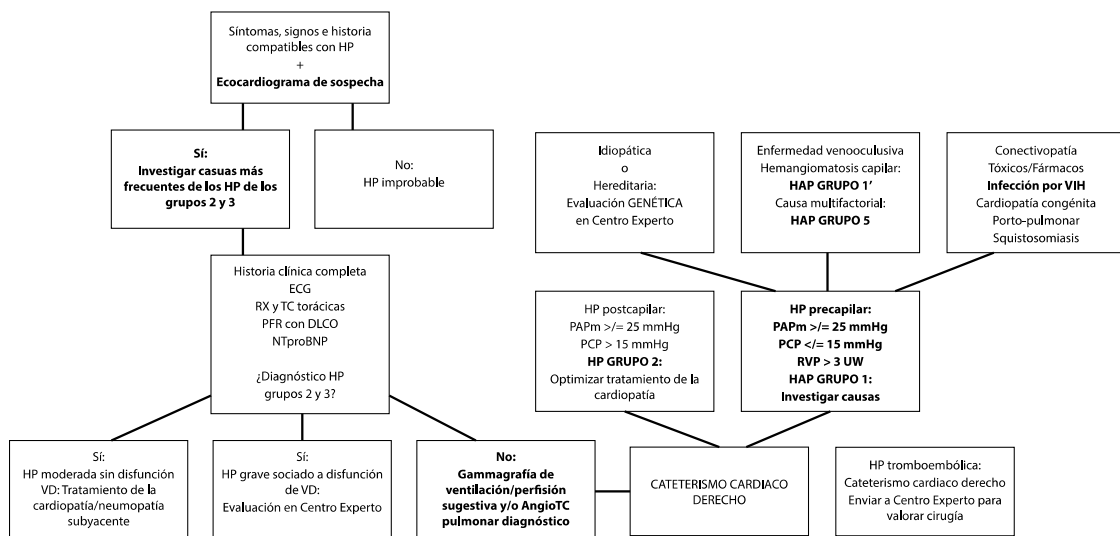
1.6.2.4. Estudios biológicos

El N-Terminal-proBNP, un péptido natriurético plasmático, ya tenía un papel bien definido en cuanto al diagnóstico y estadificación de los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva. En la última década, la medición de la región N-Terminal de este péptido ha demostrado su utilidad como herramienta pronóstica en pacientes con HAP idiopática(59) así como en patología pulmonar crónica. Sus niveles en plasma se asocian con la presión en la arteria pulmonar y la resistencia vascular pulmonar. Incluso podría establecerse una relación con los parámetros funcionales o de ejercicio(58) (clase funcional / prueba de los 6

minutos). Además, las alteraciones en sus niveles, reflejan cambios en la estructura del ventrículo derecho y su función durante el tratamiento.

En este apartado cabe destacar un trabajo americano reciente que relaciona los niveles elevados de NT-proBNP y de GDF-15 (growth differentiation factor-15) con el hallazgo en ecocardiograma de HP, en un porcentaje de 15% y 19% veces mayor respectivamente para los dos marcadores, respecto a controles sanos(60). En la Figura 1. se muestra un algoritmo modificado con la estrategia diagnóstica propuesta por Simonneau y colaboradores(61).

Fig.1. Modificada del algoritmo diagnóstico propuesto por Simonneau y cols.



1.7. Tratamiento de la HAP-VIH

Los avances más significativos en relación al tratamiento de la HP se han producido durante los últimos 20 años. Los mayores progresos se han basado en diseñar fármacos dirigidos contra distintas dianas terapéuticas: la vía de las prostaciclina, la del óxido nítrico

y la de la endotelina(62). El objetivo último del tratamiento que hoy por hoy aún no es curativo, consiste en mejorar la clase funcional del enfermo. Por ello, el arsenal terapéutico disponible debe utilizarse de forma individualizada en cada caso, y la estrategia a seguir debe basarse en la evidencia científica (Fig.2 y 3 y tablas 2 y 3).

Se han realizado pocos estudios rigurosos sobre el tratamiento de la HAP en el VIH por lo que, en ausencia de recomendaciones específicas, el tratamiento sigue las directrices para el tratamiento de la HAP idiopática junto con el TARGA(63).

Fig. 2. Recomendaciones de tratamiento en monoterapia con las diferentes drogas específicas en función de la clase funcional

Grupo	Fármaco	Vía administración	Clase I	Clase II	Clase III	Clase III	Clase IV	Clase V
BCC			I	C	I	C	-	-
AREs	Ambrisentan	vo	I	A	I	A	IIb	C
	Bosentan	vo	I	A	I	A	IIb	C
	Macitentan	vo	I	B	I	B	IIb	C
IPD5	Sildenafil	vo	I	A	I	A	IIb	C
	Tadalafil	vo	I	B	I	B	IIb	C
	Vardenafil	vo	IIb	B	IIb	B	IIb	C
Estimulad ³ SC	Riociguat	vo	I	B	I	B	IIb	C
Análogos de ³ PC	Epoprostenol	IV	-	-	I	A	I	A
	Iloprost	Inh/IV	-	-	I/IIa	B/C	IIb/IIb	C/C
	Treprostinil	SC/Inh/IV/vo	-	-	I/I/IIa/IIb	B/B/C/B	IIb/IIb/IIb/-	C/C/C/-
	Beraprost	vo	-	-	IIb	B	-	-
Agonista ³ RP	Selexipag	vo	I	B	I	B	-	-

Fig.3. Algoritmo de tratamiento y niveles de evidencia para la terapia combinada de inicio en el tratamiento de la HP, según la clase funcional

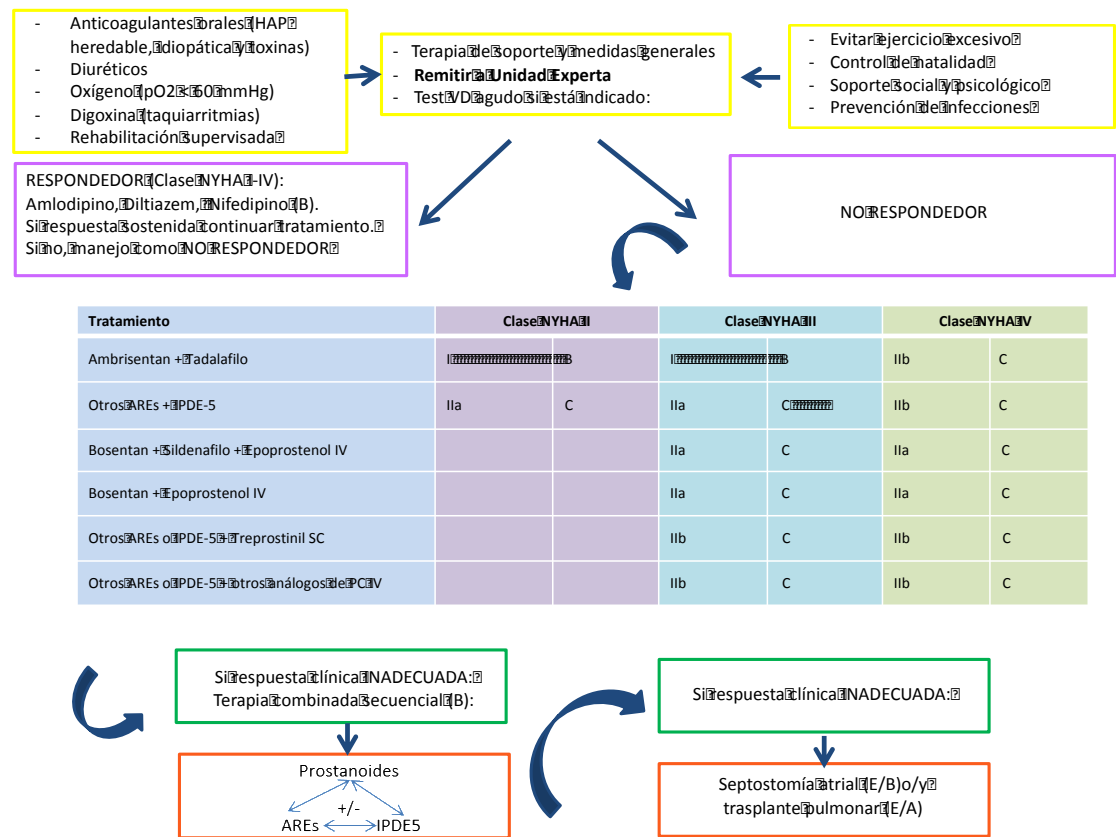


Tabla 2. Clases de recomendación

Clases de recomendación	Definiciones
Clase I	Evidencia o consenso general respecto a que administrar un tratamiento o realizar un procedimiento es beneficioso, útil, efectivo
Clase II	Evidencia conflictiva o divergencia de opiniones respecto al uso o eficacia de administrar un tratamiento o procedimiento
Clase IIa	El peso de la evidencia apoya su utilidad o eficacia
Clase IIb	La utilidad o eficacia está menos sustentada por las evidencias
Clase III	Evidencia o acuerdo general respecto a que el tratamiento o procedimiento no es útil ni efectivo y, en algunos casos, pudiera ser perjudicial

Tabla 3. Niveles de evidencia

Nivel de evidencia A	Datos derivados de múltiples ensayos clínicos o meta-análisis
Nivel de evidencia B	Datos derivados de un único ensayo clínico aleatorizado o de grandes estudios no randomizados
Nivel de evidencia C	Consenso u opinión de expertos y/o pequeños estudios, estudios retrospectivos, registros

Podemos dividir la terapia en: tratamiento convencional, tratamiento específico, tratamiento antirretroviral y manejo quirúrgico.

1.7.1. Tratamiento convencional de la HP

El tratamiento convencional va dirigido fundamentalmente a tratar de controlar las consecuencias derivadas de la HP y es similar para todas las formas de HP. La restricción hídrica y de sodio, así como la aplicación de diuréticos se utilizan para el tratamiento de la descompensación cardiaca derecha(49) (edema periférico, ascitis, congestión hepática) siempre con precaución para no disminuir el volumen intravascular. No se han publicado ensayos aleatorizados sobre el uso de diuréticos, pero la experiencia clínica ha demostrado beneficio sintomático con su uso en pacientes con sobrecarga de volumen(6). También se utilizan agentes inotrópicos en los pacientes que lo requieran así como terapia con oxígeno domiciliario en pacientes con hipoxemia crónica. La anticoagulación ha demostrado beneficios en cuanto a supervivencia(49) en otros pacientes con HAP, hecho que se ve apoyado por la demostración histológica de trombosis vasculares in situ en los pacientes con HP por cualquier causa; sin embargo, el tratamiento anticoagulante no está

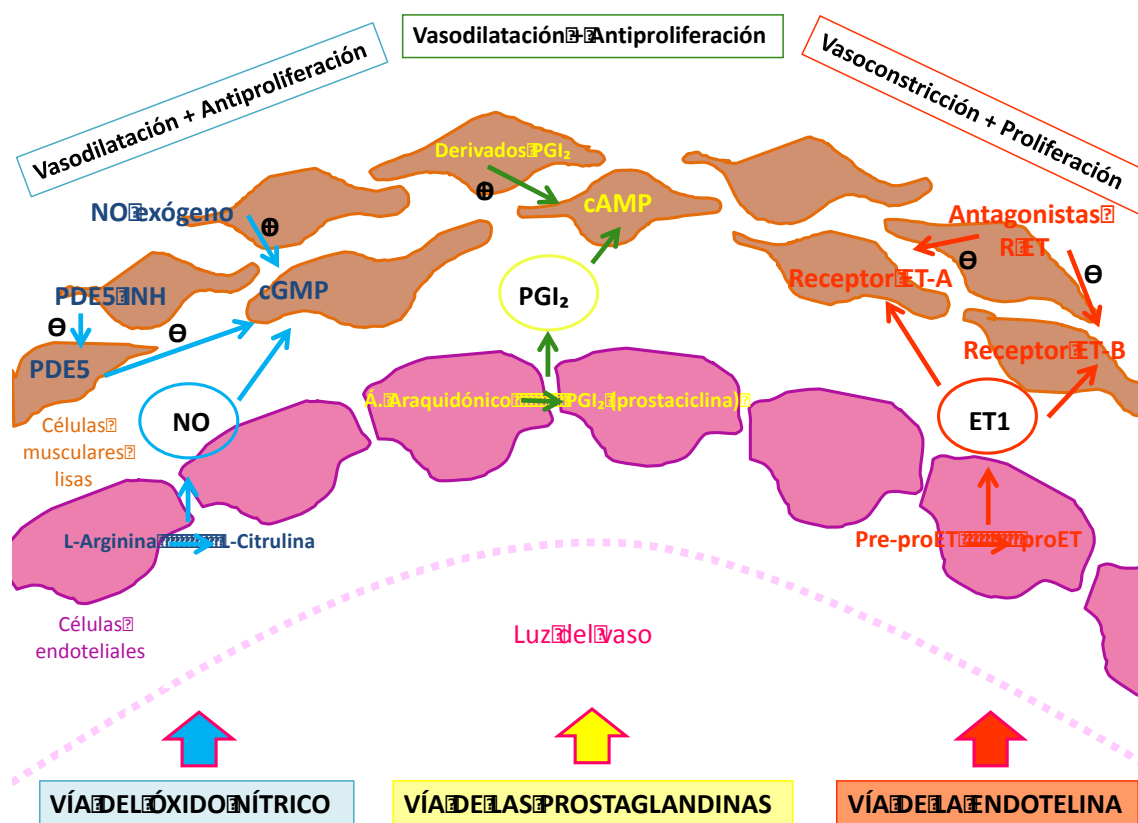
recomendado de forma sistemática en pacientes con infección por VIH debido al riesgo más elevado de hemorragia y a la interacción con fármacos antirretrovirales(63).

En cuanto a los bloqueantes de canales de calcio (BCC), sólo son utilizados hoy en día en los enfermos con HP que responden al test vasodilatador, es decir, que cuya PAPm disminuya al menos 10 mmHg o caiga por debajo de 40 mm Hg, manteniendo el gasto cardiaco tras la infusión del vasodilatador(49). Se utilizan el nifedipino, diltiazem o amlodipino. El verapamil está contraindicado por su efecto inotrópico negativo. En la últimas guías se señala que los enfermos con HAP-VIH son no respondedores en el test, por lo que el uso de estos fármacos no está indicado(6). Sin embargo, autores como Degano sugieren que, aunque es poco frecuente, sí pueden observarse casos de respuesta sostenida a calcio antagonistas(64). Estos pacientes deben ser identificados mediante el test antes de indicar el uso de estos fármacos. Debe prestarse especial cuidado en enfermos que estén bajo terapia con inhibidores de la proteasa (IP) por las potenciales interacciones(65).

1.7.2. Tratamiento específico de la HAP

Respecto al tratamiento específico o avanzado, dirigido a disminuir la vasoconstricción así como la proliferación de la célula vascular endotelial y la del músculo liso, puede dividirse en tres grupos según la vía de actuación (Fig. 4). Existen pocos ensayos clínicos realizados en pacientes con HAP e infección por VIH con tratamiento específico; en esta revisión describiremos los resultados más importantes en este grupo de enfermos.

Fig.4. Vías o mecanismos implicados en la patogenia de la hipertensión pulmonar



1.7.2.1. Análogos de prostaciclina

Dado que en los pacientes con HAP existe una deficiencia en la función de las prostaciclina, el uso de análogos produce una potente vasodilatación así como una inhibición de la agregación plaquetaria. Epoprostenol intravenoso, iloprost inhalado o intravenoso, teprostinil subcutáneo o intravenoso, son algunos de los fármacos que han sido evaluados en distintos ensayos clínicos y han demostrado mejorar la capacidad de ejercicio, la calidad de vida, los parámetros hemodinámicos y la supervivencia.

- **Epoprostenol:** los efectos del epoprostenol intravenoso fueron evaluados en un pequeño ensayo clínico no controlado realizado en pacientes con HAP e infección por VIH(66). La infusión de este fármaco, disminuyó la presión media en la arteria pulmonar y las resistencias vasculares pulmonares y mejoró el gasto cardíaco y el índice cardíaco. Un nuevo cateterismo en 5 pacientes tras un año del tratamiento demostró persistencia de la mejoría de los parámetros hemodinámicos, persistencia que fue también observada después de dos años tras el tratamiento en 3 de los 6 pacientes y después de cuatro años en 2 de los 6 pacientes. En todos ellos se observó una mejoría de la clase funcional de la NYHA y los efectos adversos observados fueron similares a los producidos comparativamente en otros pacientes con HAP idiopática. Un dato interesante es, que aunque 5 de los 6 pacientes fallecieron, ninguno de ellos lo hizo por causa de la HAP. A pesar de los resultados, existe cierta resistencia al uso de prostaciclina intravenosa en pacientes con infección por VIH sobre todo en aquellos con inmunodepresión profunda, por el riesgo de infecciones asociadas al catéter(67), así como la posible aparición de efectos secundarios a nivel sistémico por la falta de selectividad pulmonar del fármaco y el desarrollo de tolerancia que obliga al aumento progresivo de la dosis. Por tanto parece razonable buscar otros métodos de administración que no requieran la colocación de un catéter central.

- **Treprostinil:** La eficacia del treprostinil subcutáneo ha sido demostrada por Simonneau(68), en un estudio multicéntrico doble ciego donde se objetivó una mejoría de la clase funcional, la prueba de los 6 minutos y los parámetros hemodinámicos tras 12 semanas de tratamiento. Sin embargo este estudio que incluía pacientes con enfermedad del tejido conectivo y cardiopatías congénitas, excluía a los pacientes con infección por VIH por lo cual hasta la fecha existe poca evidencia en estos enfermos. Sí se dispone de un pequeño estudio realizado en el Hospital Universitario 12 de Octubre en el año 2003(69) en

el cual se incluyeron 3 pacientes con infección por VIH e HAP en tratamiento con treprostinil subcutáneo a dosis crecientes. Los 3 pacientes mejoraron clínicamente según la clase funcional NYHA y la distancia recorrida en la prueba de los 6 min (aumento de al menos 75 metros), y se demostró supervivencia de todos ellos tras un año de seguimiento. En dos pacientes disminuyó la presión pulmonar sistólica estimada por ecocardiografía. No se observaron complicaciones graves asociadas.

- **Iloprost:** la administración de esta prostaciclina inhalada ha demostrado ser efectiva y bien tolerada como terapia para pacientes con HAP idiopática y otras formas de HP en varios estudios. En el año 2004 se realizó un estudio no controlado en el que 4 pacientes con infección por VIH e HAP recibieron tratamiento compasivo con iloprost inhalado. Tras un periodo de seis meses, se observó mejoría en la capacidad de ejercicio que se evaluó mediante la prueba de la marcha de los 6 minutos y disminución de la resistencia vascular pulmonar(70). Los propios autores reconocen el limitado número de pacientes y proponen realizar en el futuro estudios controlados con un mayor número de pacientes para demostrar este beneficio en la capacidad ejercicio y la hemodinámica pulmonar en estos pacientes. Hasta la fecha, se ha publicado algún trabajo más, con similares resultados, pero aún con un número de pacientes muy escaso(71).

- **Análogos orales:** El beraprost es un análogo de la prostaciclina de administración oral, con una vida media de 35-40 minutos(72), que ha sido ensayado también en algunos casos de HAP-VIH. Aún no han podido extraerse datos acerca de su eficacia dado el limitado número de enfermos en tratamiento(73). El selexipag es un agonista selectivo del receptor de la prostaciclina. Este fármaco y su metabolito activo tienen un modelo de

acción que se asemeja mucho a la prostaciclina endógena, por lo que resulta una opción atractiva. Sin embargo, aún no existen datos en la literatura de pacientes con infección por VIH y HAP tratados con este fármaco(63).

1.7.2.2. Antagonistas de los receptores de la endotelina (AREs)

La endotelina-1 produce vasoconstricción de los vasos pulmonares y proliferación de las células musculares lisas y los fibroblastos. Las drogas dirigidas a bloquear sus receptores, contrarrestan estos efectos. El fármaco pionero, bosentan, fue aprobado por la FDA en el año 2001 para pacientes en clase funcional III y IV y desde entonces, otros fármacos también de administración oral, se han desarrollado y se han ido ampliando las indicaciones de todos ellos.

- **Bosentan:** este fármaco de administración oral ha demostrado mejorar los síntomas y los parámetros hemodinámicos en pacientes con HAP e infección por VIH. En un ensayo clínico no controlado realizado en 16 pacientes que recibieron bosentan, se observó mejoría en la prueba de los 6 minutos, la clase funcional de la NYHA, los parámetros hemodinámicos (presión arterial pulmonar media, resistencia vascular pulmonar, índice cardíaco), tamaño y función del ventrículo derecho por ecografía doppler y calidad de vida a las 16 semanas(14). El fármaco no tuvo un impacto negativo en el control de infección por VIH. Otro estudio retrospectivo más reciente publicado en 2009(74), analizó los datos de 50 pacientes con HAP e infección por VIH en clase funcional II-IV de la NYHA que recibieron primera línea de tratamiento con bosentan. Se midieron las características hemodinámicas y el recorrido la prueba de la marcha de los 6 minutos a los 4, a los 6 y a los 12 meses tras el inicio del tratamiento. A los 4 meses se

observó mejoría en el tiempo recorrido en el test de los 6 minutos así como una disminución de las resistencias vasculares pulmonares. De hecho los parámetros hemodinámicos se normalizaron en 10 pacientes en los cuales se observó también una mejoría de la clase funcional hasta clase I. El tratamiento con bosentan fue seguro en combinación con la terapia antirretroviral sin ningún impacto negativo en el control de la infección. Tras una media de 29+/-18 meses, un total de 44 pacientes sobrevivieron incluyendo 36 con bosentan en monoterapia y 5 con bosentan en combinación con epoprostenol, iloprost o sildenafil. De los 15 pacientes fallecidos, únicamente 4 lo hicieron a causa de fallo ventricular derecho. En este estudio, teniendo en cuenta la limitación de su carácter retrospectivo, se demuestra el potencial beneficio a largo plazo de la terapia con bosentan en estos pacientes en términos clínicos y hemodinámicos así como su seguridad en combinación con terapia antirretroviral(74). La bioquímica y función hepática deben ser estrechamente monitorizadas, al menos mensualmente, en los pacientes que reciben este fármaco(63).

- **Ambrisentan:** Otro antagonista selectivo de los receptores de la endotelina como el Ambrisentan, es un ejemplo más de estos nuevos fármacos, pero no ha sido estudiado específicamente en pacientes con infección por VIH. Únicamente existen dos ensayos clínicos (ARIES-1 y ARIES-2) randomizados, doble ciego, controlados con placebo y multicéntricos, que valoran los efectos de ambrisentan en pacientes con HAP e incluyen un total de 11 pacientes con infección por VIH(75). Aunque el fármaco demuestra mejorar la capacidad de ejercicio así como otras variables secundarias, no se dispone de datos concretos en este subgrupo de pacientes.

- **Macitentan:** es un nuevo fármaco antagonista de los receptores de endotelina para el tratamiento de la HAP. En un ensayo clínico demostró disminuir la morbilidad y la mortalidad y mejorar la capacidad de ejercicio; de los 742 pacientes que participaron, 10 tenían HAP-VIH(76). Asimismo, este fármaco ha demostrado, sin alterar la función hepática, reducir el riesgo y la tasa de hospitalizaciones por cualquier causa de forma significativa en pacientes con HAP sintomática(77).

1.7.2.3. Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa (IPDE5) y estimuladores de la guanilato ciclasa.

El óxido nítrico es un potente vasodilatador de la circulación pulmonar a través de incremento en los niveles de GMP cíclico. La disminución de la expresión de la sintasa de óxido nítrico ha sido implicada en la patogénesis de la HP. Existen dos tipos de fármacos que actúan en la vía del óxido nítrico: los IPDE5 que disminuyen la degradación de GMPc y los estimuladores de la guanilato ciclasa soluble que aumentan la producción de GMPc. Los fármacos como el sildenafil son drogas potentes que inhiben específicamente la PDE5 con lo que mejoran los síntomas y la funcionalidad de los pacientes con HAP(78).

- **Sildenafil:** Únicamente existen publicados algunos casos de pacientes con HAP e infección por VIH en tratamiento con Sildenafil, no hay aún datos de ensayos clínicos controlados. En ellos, se observa mejoría de los síntomas, la clase funcional y los parámetros hemodinámicos tras el tratamiento(79)(80). Sin embargo, las interacciones potenciales con la terapia antirretroviral, más concretamente con los inhibidores de la proteasa (IP), hacen que esta opción terapéutica deba ser tomada en cuenta con precaución dado que los IP puede incrementar los niveles de sildenafil y este fármaco puede

disminuir significativamente los niveles de IP. No han sido publicados efectos adversos directos derivados de sildenafil en estos enfermos.

- **Otros inhibidores PDE5:** el tadalafilo y el vardenafilo, que han demostrado mejorar el perfil de eventos clínicos en otros pacientes con hipertensión pulmonar(62), no han sido aún estudiados en profundidad en estos pacientes. Existe algún caso publicado de HAP-VIH con tadalafilo, perteneciente a una serie de casos publicada recientemente(81). No hay evidencia en HAP-VIH con vardenafilo.

- **Riociguat:** Se trata de un fármaco oral que estimula la guanilato ciclasa de forma dual: sensibiliza el enzima endógeno al óxido nítrico estabilizando su unión y también la estimula de forma directa, no mediada por el óxido nítrico. El resultado es un aumento en la producción de GMPc(82). Hasta ahora, es la única droga oral aprobada para dos indicaciones: HAP y HP tromboembólica crónica. Este fármaco está contraindicado en uso concomitante con IPDE5, ya que su efecto se potencia y producen hipotensión sistémica. En el ensayo publicado con 443 pacientes con HAP, no se enroló ninguno con infección por VIH, por lo que no hay datos a este respecto(83).

1.7.3. Tratamiento antirretroviral (TARGA)

Durante varios años, ha sido sobradamente demostrada la eficacia del tratamiento antirretroviral para suprimir la replicación viral y restaurar la inmunidad en pacientes con infección por VIH. Sin embargo, existen datos contradictorios acerca de la efectividad de este tratamiento en el caso de la HAP(84). No existe ningún ensayo que demuestre el

beneficio “neto” del TARGA sobre la progresión de la HAP. Varios trabajos sugieren que tampoco el tratamiento antirretroviral previene el desarrollo de la HAP(13).

En un estudio retrospectivo de 35 pacientes con infección por VIH e HAP se realizó un seguimiento ecocardiográfico de las presiones pulmonares(85). En aquellos 9 que no recibieron terapia antirretroviral, se observó empeoramiento, en aquellos 12 que recibieron análogos de nucleósidos y en aquellos 14 que recibieron TARGA sin embargo, se observó una disminución (sólo significativa en el grupo TARGA) de las presiones pulmonares. La mediana de supervivencia de todos los pacientes tras el diagnóstico de HAP fue de 2,7 años. Se demostró una disminución significativa de la mortalidad en aquellos pacientes que recibieron TARGA.

Existen otros trabajos(86), que reportan series o casos con impacto positivo del tratamiento antirretroviral sobre la HAP, que no solo logran alcanzar una carga viral indetectable sino una mejoría clínica respiratoria así como disminución de las cifras de presión en la arteria pulmonar evidenciadas hasta 6 años después del inicio del tratamiento, sin terapia vasodilatadora.

Por el contrario, en un estudio realizado en 2003 en una cohorte de 82 pacientes con infección por VIH e HAP, donde la causa directa de muerte fue la hipertensión pulmonar en el 72% de los casos, se observaron los siguientes datos(11): la supervivencia fue menor en pacientes en clase funcional NYHA III-IV que recibieron únicamente TARGA en ausencia de epoprostenol, comparados con aquellos pacientes que recibieron TARGA y epoprostenol a pesar del hecho de que estos últimos pacientes tenían peores datos hemodinámicos. En el grupo que recibió tratamiento vasodilatador específico se observó mejoría de la clase funcional, la distancia el test de los 6 minutos y los parámetros hemodinámicos, datos que permanecieron sin cambios en los pacientes que recibieron sólo

TARGA. Respecto a la mejoría en los parámetros hemodinámicos, existe por tanto, controversia en la literatura.

Un estudio abierto prospectivo de 6 meses de una duración realizado en pacientes con infección por VIH sin tratamiento antirretroviral y con PAH, comparó el efecto de la introducción de TARGA solo frente a la combinación de TARGA y Bosentan(87): en la semana 24 del estudio se observó una disminución significativa de la presión media en la arteria pulmonar en el grupo de tratamiento combinado que no se observó en subgrupo que recibía TARGA sólo. Este estudio apoya el uso de terapia combinada especialmente en aquellos pacientes con PAPm mayor de 50 mm Hg y distancia menor de 200 m en el test de los 6 minutos, ya que es este el grupo diana de pacientes donde la terapia combinada parece mostrar mayor beneficio.

En este aspecto, cabe destacar el artículo publicado en 2010 por Degano y colaboradores(84) en el que, de forma retrospectiva se analizan qué factores influyen en el pronóstico de los pacientes con HAP en la “era TARGA”. Se estudiaron 77 pacientes procedentes de un centro francés de referencia en HP, todos ellos con VIH-HAP sin otras causas añadidas de vasculopatía pulmonar. Según sus resultados, la terapia antirretroviral por sí sola, a pesar de mejorar parámetros como la distancia recorrida en el test de los 6 minutos o, en algunos casos, retrasar la aparición de la HAP, no es capaz de mejorar los parámetros hemodinámicos si no se acompaña de terapia vasodilatadora. Por otra parte, señalan como factores pronósticos independientes, la cifra de linfocitos CD4 y la función cardíaca en estos pacientes.

En otra línea y a nivel más experimental, otros estudios han sugerido que pudiera lograrse una respuesta en los parámetros analíticos, hemodinámicos y clínicos mediante el uso de antirretrovirales, incluso en enfermos con HAP idiopática sin infección por VIH(88). El grupo chino de Ying Li y cols proponía en 2015 ya, con un estudio piloto el

beneficio de estos fármaco en “su aspecto antiinflamatorio”. Se sabe que en la patogenia de la enfermedad vascular están implicadas una serie de moléculas (citoquinas, quimioquinas y autoanticuerpos) que producen una cascada inflamatoria y, asociadas a células también inflamatorias localizadas en los espacios perivasculares (linfocitos, macrófagos, células dendríticas) conducen a la vasoconstricción y el remodelado vascular. En modelos experimentales de HAP se ha demostrado que inhibiendo algunos receptores proinflamatorios y sus ligandos sobre los que pueden actuar los antirretrovirales, puede inactivarse esta respuesta inmune, en su caso los Toll-like receptors y su ligando high-mobility group box 1 (HMGB1). Está aún por demostrar esta teoría en estudios futuros.

La últimas guías de 2015 para el diagnóstico y tratamiento de la HP recomiendan para la HAP asociada al VIH, seguir las mismas indicaciones que para la HAP idiopática, asociando en su caso los fármacos vasodilatadores específicos al TARGA en estos pacientes(6).

A modo de conclusión, si se resumen los puntos clave derivados de un análisis comparativo entre la “era pre y post- TARGA”, habría que señalar los siguientes datos: la presencia de HAP en pacientes con infección por VIH supone un factor predictor de muerte independiente(84); en la era “pre-TARGA” estos pacientes fallecían por causas asociadas a la infección viral y la inmunodepresión, pero una vez controlados estos procesos con el tratamiento antirretroviral, la muerte por causa cardiovascular, incluyendo la HAP, ha pasado a jugar un papel primordial como ya se ha señalado. Por otra parte y como se recoge en los diversos estudios aquí resumidos, cada tratamiento dirigido repercute positivamente en su diana; esto supone que TARGA es capaz de mejorar la supervivencia de los pacientes por el control que ejerce sobre la carga viral y la inmunidad y la terapia vasodilatadora introducida en la última década, funciona de igual manera mejorando significativamente la clase funcional y los parámetros hemodinámicos de la

HAP. Sin embargo, todos estos estudios, no han sido capaces de dilucidar el efecto propiamente dicho del TARGA en la evolución de la HAP. El debate que plantean todos estos autores acerca el efecto del TARGA sobre la HAP en estos pacientes con infección por VIH, justifica la realización en el futuro de nuevos estudios, de carácter prospectivo, y con un mayor número de pacientes.

1.7.4. Tratamiento quirúrgico

A pesar de que el trasplante pulmonar o cardiopulmonar esté indicado en pacientes seleccionados con HAP en clase funcional IV cuando ha fracasado el tratamiento farmacológico, por lo general, se considera que la infección por el VIH es un criterio de exclusión para su realización en la mayoría de los centros(5).

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

2.1. Fundamentos

- **Primero:** Aunque se trata de una entidad no muy frecuente, la HP es significativamente más prevalente en los pacientes con infección por VIH que en la población general(2)(3), con una prevalencia actual estimada alrededor de 0,46%(3). Además, el desarrollo de HP se asocia a un peor pronóstico en los pacientes infectados y a un importante compromiso en su calidad de vida.

- **Segundo:** La mayor morbi-mortalidad que asocia la coexistencia de HP en pacientes con VIH hace que sea necesaria una herramienta de cribado para la detección precoz. Más aun conociendo ya hoy el posible beneficio de instaurar en estos enfermos las terapias específicas que se han utilizado en la HAP idiopática con esperanzadores resultados(10).

- **Tercero:** Un posible factor predisponente para la aparición de esta enfermedad es la adquisición del virus mediante el uso de drogas vía parenteral(42), práctica que ha sido más prevalente como forma de transmisión en España en comparación con otros países europeos. Este dato se correlaciona con los estudios epidemiológicos que recogen una

incidencia anual de infección por VIH entre adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) mucho mayor en nuestro país que en otros países de Europa(12).

- **Cuarto:** Es controvertido el papel que pueda jugar el VHC en la patogenia de la HAP en este grupo de enfermos. El desarrollo de la misma se ha asociado a la presencia de cirrosis e hipertensión portal(13)(14), y en estos pacientes la existencia de cirrosis por la coinfección con el VHC es frecuente, sobre todo en los pacientes ADVP. Este hecho debería suponer una mayor prevalencia de HAP en los pacientes coinfectados; no obstante y según la literatura, parece que es la hepatopatía inmune la que más se ha asociado a la enfermedad(16), y existen más dudas sobre la contribución del VHC en el desarrollo de hipertensión portopulmonar.

2.2. Hipótesis de trabajo

Dado que en la población española de pacientes infectados por VIH existe un porcentaje elevado de sujetos con antecedentes de ADVP e infección por el VHC, sería esperable que la prevalencia de HAP en estos enfermos fuese mayor que la comunicada en otros países.

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal

1) Estudiar la prevalencia de HAP medida por cateterismo cardiaco derecho en una cohorte española de pacientes con infección por VIH y valorar si existen diferencias respecto a las prevalencias estimadas en otras series descritas en la literatura.

3.2. Objetivos secundarios

2) Describir las características epidemiológicas, clínicas y biológicas de los pacientes infectados por VIH con diagnóstico establecido de HAP mediante cateterismo cardiaco derecho.

3) Describir los hallazgos sugestivos de cardiopatía estructural y/o HAP en el grupo de pacientes en los que se realizó ecocardiograma y estudiar la posible asociación entre dichos hallazgos y los factores de riesgo cardiovascular y los parámetros relativos a la infección por VIH.

PACIENTES Y MÉTODOS

4. PACIENTES Y MÉTODOS

4.1. Diseño y ámbito del estudio

Estudio de carácter observacional descriptivo mixto transversal (Estudio “VIHAP”), realizado en el Hospital Universitario “La Paz” de Madrid. Este hospital es el centro de referencia para una población (calculada para el año 2012) de aproximadamente 500.445 habitantes y se encuadra, junto al Hospital Gregorio Marañón, en el grupo I (grupo con mayor número de potenciales usuarios del Servicio Madrileño de Salud (SERMAS)). Este dato ha sido extraído del documento del Plan de Ordenación de Recursos Humanos del SERMAS de la Consejería de Sanidad.

El estudio se inició el 1 de febrero de 2011 y concluyó el 1 de julio de 2014.

4.2. Pacientes

4.2.1. Sujetos del estudio

Pacientes diagnosticados de infección por VIH en seguimiento en consulta especializada de Medicina Interna del Hospital Universitario La Paz de Madrid.

4.2.2. Criterios de inclusión

- 1) Adultos mayores de 18 años infectados por VIH, con diagnóstico confirmado mediante las técnicas de ELISA y WESTERN BLOT.
- 2) Firma del consentimiento informado por parte de cada paciente.

4.2.3. Criterios de exclusión

- 3) Negativa a participar.
- 4) Broncopatía crónica grave conocida: diagnóstico de EPOC con FEV1 < 60%, enfermedad intersticial con DLCO < 60% y prueba de imagen compatible, granulomatosis pulmonar. (Las pruebas diagnósticas funcionales y/o de imagen debían haber sido realizadas en los 12 meses previos a la posible inclusión en el estudio).
- 4) Infección o inflamación pulmonar activa establecida mediante cuadro clínico compatible y/o demostración microbiológica: neumonía de causa viral, bacteriana o fúngica, exacerbación de EPOC o neumonitis no infecciosa.
- 5) Cardiopatía izquierda conocida determinada mediante estudio ecocardiográfico realizado en los 12 meses previos a la propuesta de inclusión en el estudio: FEVI < 40%, insuficiencia mitral o aórtica mayor de grado 2, superficie valvular mitral o aórtica menor de 1,5 cm².
- 6) Pericarditis, miocarditis o endocarditis definidas por cuadro clínico compatible y ecocardiograma o biopsia diagnósticos.
- 7) Anemia grave (hemoglobina <7 mg/dl en mujeres y < 8 mg/dl en varones).
- 8) Neoplasia conocida con diagnóstico histológico.

4.3. Metodología

4.3.1. Protocolo del estudio

Se seleccionó de forma aleatoria un grupo de pacientes de entre los que acudieron a consulta especializada de Medicina Interna durante el periodo de tiempo mencionado. Para ello, se seleccionaron todos los enfermos que tenían cita en consulta en los 6 meses siguientes y se aleatorizaron a entrar o no en el estudio; a aquellos seleccionados como candidatos se les proponía ser incluidos en el protocolo en la visita correspondiente de su consulta habitual. Este proceso previo de aleatorización de los pacientes fue realizado por el equipo de Estadística del Hospital mediante una herramienta informática incluida en el software utilizado para el procesamiento del resto de los datos del estudio.

Se recogieron los datos demográficos, los factores de riesgo o enfermedad cardiovascular y los relacionados con la infección por el VIH, de todos los pacientes que participaron en el estudio, todos ellos de interés para caracterizar a la población incluida.

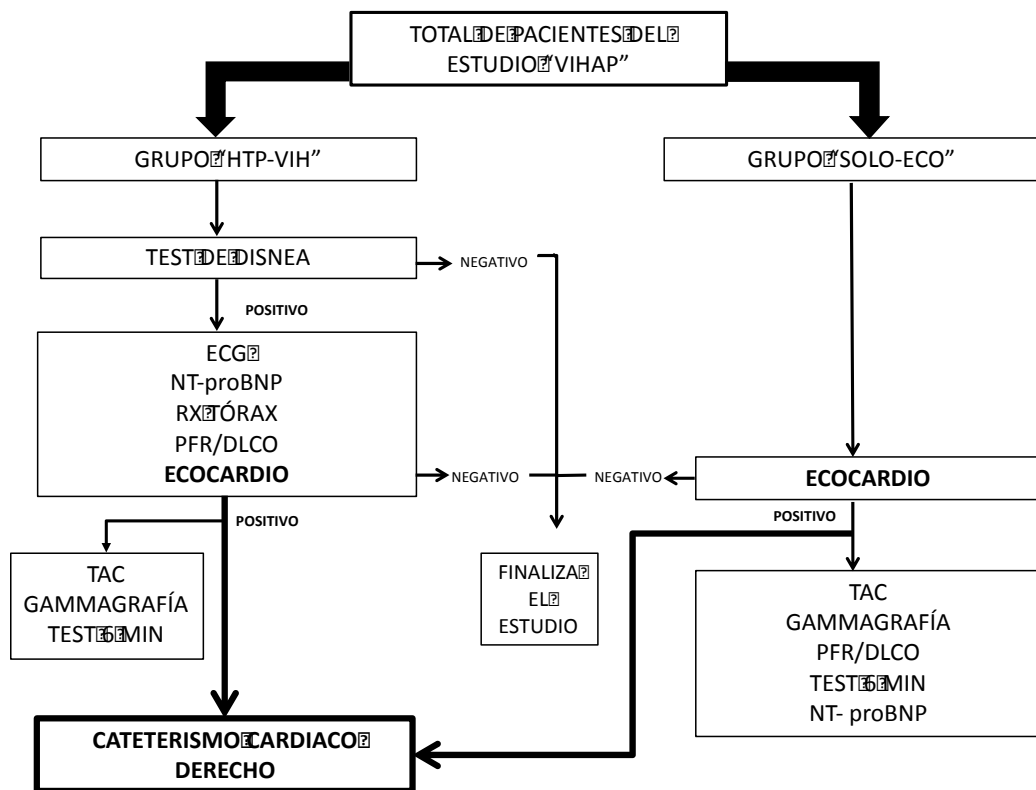
Cada sujeto realizaría de forma prospectiva cuatro etapas o escalones de pruebas diagnósticas, que serán detalladas a continuación.

De forma paralela a este proceso de inclusión de pacientes en el protocolo nuclear del estudio, se seleccionó otro pequeño grupo de enfermos, también de forma aleatorizada con la misma herramienta, con una “N” mucho menor. Estos sujetos, sin paso previo por el test de cribado de disnea (es decir, sin conocer si tenían síntomas o no), se realizarían de forma directa un ecocardiograma transtorácico. El objetivo de incluir un segundo grupo de pacientes con ecocardiograma como primera prueba, sin paso previo por el algoritmo de cribado sintomático, fue tratar de buscar un diseño similar a los trabajos previamente realizados en nuestro país (que luego serán comentados en la discusión), para poder

obtener resultados equiparables y por tanto comparables respecto al objetivo primario de esta tesis, que es el cálculo de la prevalencia de la enfermedad. Asimismo, también pudieran tener interés comparativo los resultados obtenidos entre ambos grupos del estudio, partiendo de la premisa de que son diferentes en su diseño.

En la Figura 5 se muestra de forma sintética el algoritmo diagnóstico del protocolo del estudio para ambos grupos.

Fig. 5. Algoritmo de pruebas diagnósticas del estudio



4.3.2. Recogida de datos demográficos, factores de riesgo cardiovascular y factores relacionados con la infección por VIH.

Esta información fue extraída de una base de datos informática confidencial donde se recoge la historia clínica completa y las visitas de cada paciente en la consulta monográfica de VIH y de la estación clínica incluida en la intranet del Hospital La Paz.

En cada caso se recogieron los siguientes datos:

- Sexo.
- Edad (años).
- Talla (cm), peso (Kg) e índice de masa corporal (IMC Kg/cm²): bajo peso, normal, sobrepeso y obesidad.
- Tabaquismo: no fumador, ex fumador o fumador.
- Hipertensión arterial, definida por una media de 3 tomas braquiales sucesivas casuales >140/90 mmHg: sí o no.
- Diabetes mellitus, definida por 2 o más cifras de glucemia en ayunas de 12 horas > 126 mg/dl ó > 200 mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) ó una HbA1c > 7%: sí o no
- Dislipemia definida como: colesterol total >200 mg/dl y/o colesterol LDL > 115 mg/dl. HDL patológico si < 35 mg/dl. Hipertrigliceridemia si TG > 150 mg/dl.
- Enfermedad cardiovascular definida por la presencia de alguno de los siguientes antecedentes en su historia clínica: cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica ictus (documentados como antecedentes en la historia clínica) o insuficiencia renal (filtrado glomerular <60 ml/min utilizando la fórmula de Cockcroft-Gault).
- Tiempo (años) desde el diagnóstico de la infección por VIH.

- Mecanismo de transmisión del virus: sexual homosexual, sexual heterosexual, adicto a drogas vía parenteral (ADVP), otras (accidental, vertical, transfusión, desconocida).
- Porcentaje de células linfocitos CD4 en sangre (recuento por citometría de flujo estándar).
- Carga viral indetectable (<50 copias/ml como límite inferior) o detectable en sangre, mediante reacción en cadena de la polimerasa.
- Clasificación CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) y estadio SIDA definido como: A3, B3, C1, C2 o C3(89).
- Coinfección por el virus de la hepatitis B o C (VHB, VHC) sí o no
- Tratamiento antirretroviral (TARGA: Terapia Antirretroviral de Gran Actividad): naïve (nunca tratado), interrupción del tratamiento, TARGA basado en no nucleósido, TARGA basado en Inhibidor de la Proteasa, TARGA basado en Inhibidor de la Integrasa, otros regímenes.

4.3.3. Grupo “HTP-VIH” o núcleo del estudio

El protocolo en este grupo se llevó a cabo mediante cuatro etapas sucesivas o escalones de pruebas complementarias:

- 1) **Primera etapa:** Entrega al paciente de un test escrito de cribado clínico combinado para disnea compuesto por dos escalas, con diferentes puntuaciones según el grado de limitación de la actividad física, autorrellenable.

2) **Segunda etapa:** sólo en los pacientes definidos como “positivos” para el test de disnea se realizaron los siguientes estudios:

- Electrocardiograma (ECG).
- Extracción de niveles séricos de la prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NT-pro BNP).
- Radiografía simple postero-anterior y lateral de tórax.
- Pruebas de función respiratoria con medición de la capacidad de transferencia del monóxido de carbono (DLCO).
- Ecocardiograma doppler transtorácico.

3) **Tercera etapa:** Se realizaron las pruebas que siguen sólo en los pacientes definidos como “casos con sospecha de HAP”.

- Angio-tomografía axial computerizada (angio-TC) de arterias pulmonares.
- Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión
- Test de la marcha de los 6 minutos (*6 minutes walking test*).

4) **Cuarta etapa o diagnóstico definitivo:** Cateterismo cardiaco derecho.

4.3.3.1. Primera etapa: Test de cribado clínico combinado para disnea

A los pacientes que acudieron a la consulta especializada en VIH de Medicina Interna que fueron seleccionados de forma aleatoria y consintieron participar en el estudio, se les entregó un impreso en el que aparecían escritas dos escalas diseñadas para evaluar si existía disnea y en qué grado. Se utilizaron dos modelos basados en los distintos grados de actividad física que podían precipitar la aparición del síntoma.

La primera escala se correspondía con la clasificación funcional de la Asociación Cardíaca Internacional de Nueva York (NYHA) modificada conforme a la OMS en 1998(90). Esta escala está basada en 11 puntos agrupados en 4 clases funcionales, de forma que el paciente señala aquel que más se asemeja a su grado de limitación física por la dificultad para respirar. En nuestro estudio se consideró disnea significativa una puntuación igual o menor de 9 (clase funcional II o mayor).

La segunda escala utilizada fue la Medical Research Council of Great Britain scale (MRC) modificada(91), utilizada para evaluar la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), que está compuesta por 5 puntos, de manera que el paciente debe elegir también cuál de ellos se corresponde mejor con su limitación funcional con el ejercicio. En nuestro estudio se consideró disnea significativa una puntuación igual o mayor de 1. Se clasificó al paciente como “positivo” en el test combinado si presentaba una puntuación considerada como “disnea clínicamente significativa” en al menos una de las dos escalas que componían el test.

En la figura 6 se muestra el cuestionario que completó cada paciente con las dos escalas modificadas de disnea.

Figura 6. Escalas de disnea

ESCALA 1: NYHA modificada

1. Me falta el aire en reposo.
2. Me falta el aire cuando me visto.
3. Me falta el aire cuando me ducho.
4. Me falta el aire al caminar por mi casa
5. No puedo caminar 50 metros en llano sin dificultad al respirar.
6. Me falta el aire cuando subo una escalera o cuando camino menos de 100 metros a ritmo normal.
7. Me falta el aire cuando hago la limpieza (hacer la cama, limpiar el suelo, colgar la ropa lavada o limpiar ventanas) o cuando realizo actividades de ocio (ir de compras, empujar un carrito de la compra, jugar a la petanca, jugar al golf o empujar la cortadora de césped).
8. Me falta el aire cuando subo dos pisos de escaleras o cuando subo una colina.
9. Me falta el aire al caminar rápido, hacer jardinería o bailar despacio.
10. Me falta el aire al realizar grandes esfuerzos físicos (correr, esquí, bicicleta o subir dos pisos de escaleras llevando peso).

ESCALA 2: MRC

0. No dificultad respiratoria excepto con esfuerzo físico extremo.
1. Dificultad respiratoria andando en llano a paso rápido o al subir una pequeña cuesta.
2. Debo de caminar más despacio que una persona de mi misma edad andando en llano, o debo parar andando en llano a mi paso normal.
3. Debo parar por dificultad respiratoria al caminar 100 metros en llano o tras unos pocos minutos, andando a mi paso normal.
4. Dificultad respiratoria simplemente al vestirme o asearme y soy incapaz de salir de casa por esa fatiga

4.3.3.2. Segunda etapa de pruebas complementarias sólo a los pacientes definidos como “positivos” para el test de disnea

Todos los pacientes que puntuaron en la escala NYHA un 9 o menor y/o en la escala MRC un 1 o mayor, fueron considerados como positivos y se sometieron a la realización de las siguientes pruebas complementarias:

1) **Electrocardiograma (ECG)** de doce derivaciones realizado por un enfermero en el Hospital de día de Medicina Interna, el mismo día en que completaron el test de disnea combinado. En cada ECG se interpretaron los siguientes parámetros:

- Ritmo cardíaco: ritmo sinusal o fibrilación auricular vs otras arritmias.
- Eje cardíaco: normal, izquierdo o derecho.
- Bloqueo de rama derecha: sí o no.
- Dilatación de AD: onda P > 2,5 mm.
- Crecimiento de VD: complejo QRS > 110° y onda R >> onda S en las derivaciones V1 y V2.

Se consideró que el electrocardiograma presentaba alguna alteración si existía: ritmo diferente al sinusal, bloqueo de rama derecha, datos sugestivos de dilatación de la aurícula derecha o datos sugestivos de crecimiento ventricular derecho.

2) Tras la realización del ECG se procedió a la extracción de sangre por vía venosa periférica en tubo de heparina de litio y se centrifugó la muestra a 3500 rpm

durante 10 minutos, inmediatamente se realizaron las determinaciones de **NT-proBNP**. La muestra se procesó en un analizador Dimension Vista (Siemens Healthcare Diagnostics) mediante un método de inmunoensayo quimioluminiscente homogéneo “tipo sándwich” basado en la tecnología LOCI en el Laboratorio de Urgencias del Hospital. Sus niveles en plasma heparinizado se expresaron en pg/mL. Se establecieron los valores de referencia previamente definidos con el laboratorio en función de la edad: hasta 75 años entre 0 y 125 pg/mL y para mayores de 75 años 450 pg/mL.

3) Posteriormente se realizaron dos **radiografías simples de tórax**, en un equipo digital (General Electric) del Servicio de Radiodiagnóstico: una en proyección pósterio-anterior y otra en proyección lateral, en bipedestación. En las radiografías se evaluaron como datos típicos de HP la presencia de:

- Incremento del índice cardiotorácico: se calculó mediante el cociente entre la distancia que separa el ápex y el margen externo de la silueta cardíaca derecha y el diámetro torácico (distancia entre ambas costillas internas a nivel de la cúpula diafragmática derecha), ambos medidos en la proyección postero-anterior. Se consideró un índice cardiotorácico aumentado si era mayor de 0,50.
- Crecimiento del VD: se interpretaron como crecimiento ventricular derecho aquellos casos en los que la superficie de contacto entre el borde cardíaco anterior y el esternón superaba 1/3 de la longitud total de éste, en la proyección lateral.
- Dilatación de arteria pulmonar central: se estimó midiendo el tamaño de la arteria lobar inferior derecha. Se consideró como patológica una medición > 16 mm en mujeres y > 17 mm en varones.

- Parénquima pulmonar: Se evaluó el parénquima pulmonar y se clasificó según los siguientes hallazgos: normal, alteraciones inespecíficas, signos radiológicos de EPOC, secuelas de tuberculosis, redistribución vascular, otros hallazgos.

Una semana después de realizarse estas pruebas se citó telefónicamente a los pacientes en grupos de 10 para la realización de las otras dos exploraciones incluidas en el primer escalón de pruebas complementarias:

- 4) Los pacientes realizaron unas **pruebas completas de función respiratoria**, que se llevaron a cabo en condiciones basales en el Laboratorio de Pruebas Funcionales del Servicio de Neumología, supervisadas y revisadas por un médico adjunto de dicho Servicio. Se efectuaron una espirometría pre- y post-broncodilatador, utilizando un equipo MasterScreen 4.0 (Viasys, Würzburg, Alemania), siguiendo las recomendaciones y valores de referencia propuestos por la Sociedad Española de Neumología y cirugía Torácica(92) y una medición de la capacidad de difusión de monóxido de carbono con un equipo MasterLab (Viasys, Würzburg, Alemania), determinado mediante una maniobra de respiración única. Esta prueba consiste en medir la cantidad (ml) de este gas que difunde a través de la membrana alveolo-capilar (desde el gas alveolar hasta la sangre capilar) por unidad de tiempo. Aporta información acerca de la cuantía del lecho capilar que permanece en contacto con los alvéolos ventilados, por lo que informa fundamentalmente sobre el intercambio de gases. La disminución del intercambio de CO puede observarse en casos de: enfisema, enfermedad pulmonar restrictiva y en HP. En este último caso se utiliza como marcador

precoz de la aparición de la enfermedad, así como indicador del grado de afectación funcional. Se midieron los siguientes parámetros:

- Capacidad vital forzada (FVC), expresada en valor absoluto (mililitros) y porcentaje sobre el valor de referencia.
- Volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), expresado igualmente en valor absoluto (mililitros) y porcentaje sobre su valor de referencia.
- Relación FEV1/FVC expresada en porcentaje.
- Capacidad de transferencia de monóxido de carbono (DLCO), referida como porcentaje sobre su valor de referencia.
- DLCO corregida por el volumen alveolar efectivo (DLCO/VA o KCO), detallada como porcentaje sobre el valor predicho (también se denomina factor de transferencia).

Se clasificaron como EPOC aquellos sujetos en cuya espirometría se objetivó un cociente FEV1/FVC post-broncodilatador inferior al 70%, según los criterios establecidos por la European Respiratory Society (ERS)(93). Los pacientes que cumplieron criterios de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC), fueron clasificados según su nivel de gravedad, de acuerdo a los esquemas de la Global initiative for chronic Obstructive Lung Disease (GOLD)(94) y en función de los resultados obtenidos en el FEV1 tras la administración de medicación broncodilatadora (Tabla 4).

Tabla 4. Clasificación GOLD de la gravedad, según parámetros espirométricos

Clasificación GOLD	
GOLD 1: LEVE	$FEV1 \geq 80\%$ del predicho
GOLD 2: MODERADA	$50\% \leq FEV1 \leq 80\%$ del predicho
GOLD 3: GRAVE	$30\% \leq FEV1 \leq 50\%$ del predicho
GOLD 4: MUY GRAVE	$FEV1 \leq 30\%$ del predicho

Se consideraron patológicos valores de DLCO y KCO inferiores al 80% sobre el valor de referencia del sujeto, corregidos según edad, sexo, peso, talla y raza, según las guías actuales de la ERS(93).

- 5) **Ecocardiograma-doppler 2D transtorácico** en la Unidad de Imagen del Servicio de Cardiología. Los estudios fueron realizados por dos Técnicos de Imagen con amplia experiencia (realizan más de 1000 estudios ecocardiográficos al año) y una Médico adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital que, de forma ciega, supervisó todas las imágenes y mediciones. El equipo utilizado fue un ecocardiógrafo Philips HD 11 XE (Philips Medical Imaging, Andover, MA). La adquisición de imágenes se realizó en Modo M, 2D y doppler, según un protocolo ampliado previamente establecido al inicio del estudio. El método de cuantificación ecocardiográfico utilizado para la determinación de cada variable, así como los límites de referencia de las

mismas, se realizó según las recomendaciones de la Sociedad Europea de Cardiología (SEC)(6). (Tabla5)

Tabla 5. Criterios para calcular la presencia de HP según las guías de la SEC

Diagnóstico ecocardiográfico: HP improbable

- Velocidad de regurgitación tricuspídea $\leq 2,8$ m/s, presión sistólica en AP ≤ 36 mmHg, y sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP

Diagnóstico ecocardiográfico: HP posible

- Velocidad de regurgitación tricuspídea $\leq 2,8$ m/s, presión sistólica en AP ≤ 36 mmHg, pero con variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP
- Velocidad de regurgitación tricuspídea de 2,9-3,4 m/s, presión sistólica AP de 37-50 mmHg con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar una HP

Diagnóstico ecocardiográfico: HP probable

- Velocidad de regurgitación tricuspídea $> 3,4$ m/s, presión sistólica en AP > 50 mmHg, con/sin variables ecocardiográficas adicionales que parecen indicar un HP

Se consideró el diagnóstico de “HP ecocardiográfica posible” si la presión sistólica de la arteria pulmonar (PAPS) era > 36 mmHg (con un pico de velocidad de regurgitación tricuspídea (VRT) $> 2,8$ m/s). En ausencia de señal doppler tricuspídea adecuada para estimar la presión en la arteria pulmonar, se utilizó el tiempo de aceleración del flujo de la Arteria Pulmonar (TacAP) $< 0,08$ s como dato indirecto sugestivo de HP.

A continuación se detallan los parámetros que fueron medidos en cada uno de los estudios y su interpretación:

1) Relacionados con la HP:

- Presión arterial Pulmonar Sistólica (PAPS) medida en milímetros de Mercurio (mmHg). Diagnóstico ecocardiográfico de “HP posible” si > 36 mmHg.
- Mediciones que permiten a su vez estimar esa PAPS: Presencia y grado de insuficiencia tricuspídea (IT): leve, moderada o grave. Para a su cuantificación el método utilizado fue la medición del área de regurgitación con doppler color: leve cuando fue menor de 4 cm^2 , moderada de 4 a 8 cm^2 y grave si ocupaba más de 8 cm^2 . Pico de velocidad de regurgitación tricuspídea (V_{tr}) medido en metros/segundo (m/s), sólo medible en aquellos casos con presencia de IT. Considerado patológico si $> 2,8 \text{ m/s}$.
- Tiempo de aceleración del flujo de la arteria pulmonar medido en segundos (s). Patológico si $< 0,08 \text{ s}$. Se considera un dato indirecto indicativo de posible HP.
- Otros datos relacionados con la posible presencia de la HP: tamaño de las arterias pulmonares medido en milímetros (mm): tronco principal, derecha e izquierda. Patológicos si mayores de 30 mm , 17 mm y 14 mm , respectivamente.
- Datos relacionados con la gravedad de la HP: existencia o no de derrame pericárdico.

2) Relacionados con la presencia de cardiopatía estructural derecha:

En cuanto al ventrículo derecho (VD) se evaluaron: hipertrofia parietal (HVD), disfunción sistólico-diastólica (DS-DD VD), disfunción sistólica global (gDSVD) y disfunción sistólica regional (rDSVD). Para estudiar estos parámetros, se midieron las siguientes variables:

- Grosor del Ventrículo Derecho (VD) medido en mm: se utiliza para valorar si existe hipertrofia parietal del VD.
- Índice de TEI o índice de performance miocárdico: es un índice no geométrico de contractilidad y se midió mediante doppler tisular. Se calcula sumando el tiempo de contracción isovolumétrica y el de relajación isovolumétrica, dividido por el tiempo de eyección. Según progresa la disfunción ventricular derecha, el tiempo de eyección se acorta y se alarga fundamentalmente el tiempo de relajación isovolumétrica.
- Fracción de acortamiento: se trata de otro indicador de disfunción sistólica global. Se midió en la ventana apical 4 cámaras y consiste en medir la diferencia entre el área del endocardio ventricular derecho en sístole y en diástole.
- Velocidad de la onda sistólica de doppler tisular del ventrículo derecho (Onda sistólica lateral DTI o Doppler tisular pulsado en anillo tricuspídeo lateral): se mide desde el borde libre del anillo tricuspídeo y se calculan las velocidades pico sistólica y diastólica. Se considera patológico si es ≤ 10 cm/s, pero una medición $< 8,8$ cm/s se correlaciona de forma directa con una fracción de eyección ventricular derecha $< 45\%$ con alta sensibilidad y especificidad.

- TAPSE (*Tricuspid Annulus Plane Systolic Excursion*): medición del acortamiento longitudinal de la pared libre del VD (anillo tricúspide hacia el ápex). Se mide en modo-M en plano apical de cuatro cámaras a nivel del anillo tricuspídeo lateral. Representa la distancia que se desplaza el anillo tricuspídeo desde el final de la diástole hasta el final de la sístole. Es un parámetro no geométrico que tiene buena correlación con la fracción de eyección del VD. Se considera de mal pronóstico cuando es inferior a 18 mm.
- Índice de excentricidad sistólico e Índice de excentricidad diastólico ambos de VI, pero hablan de interdependencia ventricular: Miden el grado de aplanamiento y compresión del septo interventricular hacia el VI, lo cual es un reflejo del remodelado tan importante del VD en un saco pericárdico no distensible, y del gradiente de presión transeptal que existe entre VD y VI. Ayudan a detectar por tanto sobrecarga de presión o de volumen en el VD.

En la tabla 6 se muestran los límites de referencia utilizados para la cuantificación de las variables del VD.

Tabla 6. Límites de referencia para las variables de VD

Parámetro	Patológico
Grosor VD (cm)	> 0,5
Disfunción sistólico-diastólica: índice de TEI	> 0,55
<u>Disfunción sistólica global:</u> Fracción de acortamiento (%)	< 35
<u>Disfunción sistólica longitudinal o regional:</u>	
Onda TDI (cm/s)	< 10
TAPSE (mm)	< 16
Sobrecarga de volumen y presión:	> 1
Índices de excentricidad sistólico y diastólico	

3) Relacionados con la presencia de cardiopatía estructural izquierda:

- Hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Para llevar a cabo el cálculo de la hipertrofia ventricular izquierda, se utilizó el valor de la masa ventricular indexada para el área de superficie corporal (M/ASC) de acuerdo a la fórmula de Devereux(95).
- Dilatación ventricular izquierda (DVI). Volumen telesistólico y telediastólico del ventrículo izquierdo (VTS VI, VTD VI).
- Disfunción sistólica. Calculada según la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Expresada en porcentaje.
- Disfunción diastólica. Par su estimación se miden cuatro variables y se considera que existe disfunción sistólica si están alteradas al menos dos

de ellas ajustadas por sexo y edad: área de la aurícula izquierda (AI) medida en cm^2 , relación E/E' media, relación E/A y tiempo de desaceleración.

En la tabla 7 se muestran los límites de referencia utilizados para la cuantificación de las variables del VI.

Tabla 7. Límites de referencia para las variables de VI

Parámetro		Valores de referencia mujeres	Valores de referencia varones	
Hipertrofia (g/m ²)	VI	43-95 g/m ²	49-115 g/m ²	
Volumen telesistólico (ml/m ²)	VI	35-75 ml/m ²	35-75 ml/m ²	
Volumen telediastólico (ml/m ²)	VI	12-30 ml/m ²	12-30 ml/m ²	
Disfunción sistólica (%)		≥ 55%	≥ 55%	
Disfunción diastólica		21-40 años	41-60 años	>60 años
Ratio E/A		1,53±0,40	1,28±0,25	0,96±0,18
Tiempo de desaceleración de la onda E (ms)		166±14	181±19	200±29
E/E' media		≥13	≥13	
Área de la AI (cm ²)		>20 cm ²	>20 cm ²	

4.3.3.3. Tercera etapa de pruebas complementarias sólo en los pacientes definidos como “casos con diagnóstico ecocardiográfico de HAP posible o probable”

Se consideraron pacientes con diagnóstico posible o probable de HAP aquellos que presentaron un ecocardiograma doppler sugestivo (con los valores anteriormente detallados). Con el objeto de descartar otras causas secundarias de HP y completar la valoración funcional, a todos los sujetos sospechosos se les realizó el estudio completo que se lleva a cabo de forma sistemática en la consulta monográfica de HP que está dirigida conjuntamente por los Servicios de Medicina Interna y Neumología del Hospital. A este grupo de pacientes se les realizaron las siguientes exploraciones:

1) Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión:

Se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear del Hospital. La exploración se inició en cada caso con la inhalación por parte del paciente de partículas marcadas. Mediante equipo 'Thecnegas se obtuvieron imágenes gammagráficas planares con el detector focalizado sobre el tórax, en las proyecciones antero-posterior, pósterio-anterior, oblícuo pósterio-derecha y oblícuo pósterio-izquierda. Seguidamente se realizó el estudio de perfusión inmediatamente después de la administración intravenosa del trazador, en decúbito supino, obteniéndose de tal manera las imágenes en las mismas proyecciones indicadas con anterioridad. Se trata de una exploración de imagen y funcional, que se utiliza para investigar si la HP es de etiología tromboembólica crónica. El hallazgo en la prueba de uno o más defectos segmentarios de perfusión se considera altamente sugestivo de enfermedad embólica. Si resulta normal, puede descartarse la enfermedad de esta etiología. Se realizó por un miembro del Servicio de Medicina Nuclear que valoró de forma ciega cada caso. Los informes se clasificaron como estudio sugestivo o no sugestivo de enfermedad tromboembólica crónica.

2) Angio-Tomografía Axial Computerizada (angio-TC) de arterias pulmonares:

Las angiografías pulmonares mediante tomografía computerizada (TC) se realizaron en una TC de 64 detectores (Toshiba Aquilion One; Toshiba Medical Systems, Japan) del Servicio de Radiodiagnóstico del Hospital. En todos los casos se utilizó contraste yodado no iónico de baja osmolaridad por vía intravenosa. Las imágenes se revisaron en las consolas de trabajo dependientes del equipo TC multidetector. En todos los casos los estudios se valoraron con las técnicas de post-procesado “maximun intensity projection” (MIP) y reconstrucciones multiplanares. Las imágenes fueron valoradas de forma estándar con un ancho de ventana de 500 UH y un centro de 50 UH para el mediastino, un ancho de ventana de 1500 UH y un centro de 500 UH para el parénquima pulmonar y con un ancho de ventana de 700 UH y un centro de 100 UH para las arterias pulmonares. Estos datos fueron modificados en función de las necesidades de cada caso.

Las mediciones que se recogieron en la TC fueron las siguientes:

- Cociente entre el tamaño del ventrículo derecho y ventrículo izquierdo (VD/VI).
- Diámetro del cono de la arteria pulmonar principal medido en milímetros (mm).
- Diámetro de la arteria pulmonar derecha (mm).
- Diámetro arterial pulmonar izquierda (mm).
- Imágenes sugestivas de defectos de repleción por trombos vasculares.
- Otros hallazgos en el parénquima pulmonar: signos de tromboembolismo pulmonar crónico (TEP crónico): infartos pulmonares o sus cicatrices, patrón de perfusión en mosaico,

hiperinsuflación, otros. Otras alteraciones parenquimatosas: signos de broncopatía crónica, redistribución vascular, otros.

Los valores de referencia de todas las variables se recogen en la tabla 8.

Tabla 8. Valores de referencia de las mediciones recogidas en la TC

Variable	Patológica
Relación o cociente VD/VI	>1:1
Diámetro cono APP (mm)	>29 mm
Diámetro APD (mm)	>16 mm
Diámetro API (mm)	>16 mm
Trombos	Presencia/ausencia

3) Test de la marcha de los seis minutos (6MWT):

Se trata de una prueba sencilla y práctica que consiste en hacer caminar lo más rápido posible al paciente sobre una superficie dura y llana durante seis minutos. De este modo se evalúa de forma global e integral la respuesta de todos los sistemas al ejercicio (cardiovascular, respiratorio y neuromuscular) de tal manera que se obtiene una evaluación funcional mediante una actividad que los pacientes realizan de forma diaria. De entre todos los que son medidos durante la prueba, el parámetro que mayor interés suscita para los pacientes con HP es la distancia recorrida durante los seis minutos⁽⁹⁶⁾. Otros parámetros

que se miden son la saturación periférica de oxígeno al inicio y al fin de la caminata, y la escala de BORG al inicio y al fin de la prueba que valora la disnea subjetiva.

4.3.3.4. Cuarta etapa o diagnóstico definitivo: **cateterismo cardiaco derecho**

Se realizó a los pacientes definidos como “casos con diagnóstico ecocardiográfico de HAP posible o probable”. Se trata de un procedimiento invasivo y es la prueba diagnóstica de referencia para el diagnóstico de certeza de la HP. Se utiliza además, para valorar gravedad del deterioro hemodinámico y analizar la vasorreactividad de la circulación pulmonar. La exploración se llevó a cabo en una de las salas de hemodinámica del Servicio de Cardiología del hospital por un Cardiólogo hemodinamista experto, en condiciones de asepsia.

Se realizó el acceso vascular mediante una punción de la arteria y de la vena femorales derechas, con inyección de contraste (Visipaque). Se canalizó el acceso femoral derecho venoso con introductor de 7F y el arterial con un introductor de 5 F. Se suministró heparina no fraccionada a una dosis de 0,5 UI/Kg tras la canalización de los introductores. Posteriormente, se introdujo a través del acceso venoso un catéter de Berman hasta las cavidades cardíacas derechas. Se realizó oximetría (mediante un dispositivo AVOXimer 1000E) a nivel de la vena cava superior y la vena cava inferior y se progresó el catéter hasta el tronco pulmonar principal, donde se realizó también oximetría de la arteria pulmonar. Para realizar la oximetría a nivel del ventrículo izquierdo se canalizó a través del introductor arterial un catéter *pigtail* hasta alcanzar el ventrículo. Una vez recogidas todas las oximetrías, se realizó estudio de presiones con registro simultaneo en cavidades derechas y ventrículo izquierdo. Se realizaron las mediciones de PCP y en retirada de arterias pulmonares, de ventrículo derecho y de aurícula derecha, mediante la progresión del catéter de Berman con

balón inflado. Una vez finalizado el procedimiento, se retiraron tanto el catéter Berman como el *pigtail* y los introductores, y se realizó hemostasia venosa y arterial por compresión manual. No hubo complicaciones en la sala de hemodinámica en ninguno de los casos.

Se consideró como diagnóstico de certeza de HAP una elevación de la presión de arteria pulmonar media (PAPm) por encima de 25 mmHg en reposo.

Las medidas recogidas en cada paciente del estudio que se sometió al cateterismo cardiaco derecho fueron las siguientes (se recogen también las fórmulas utilizadas para su cálculo):

- Presión pulmonar arterial sistólica (PAPS) medida en milímetros de mercurio (mmHg).
- Presión pulmonar arterial diastólica (PAPD) medida en milímetros de mercurio (mmHg).
- Presión pulmonar arterial media (PAPm) medida en milímetros de mercurio (mmHg): éste es el valor que se utiliza para diagnosticar la HP.
- Presión capilar pulmonar (PCP) o presión de enclavamiento medida en milímetros de mercurio (mmHg): Se utiliza para definir si la HP es post o precapilar, es decir, si es consecuencia de una cardiopatía izquierda o no.
- Saturación de oxígeno en la arteria Aorta medido en porcentaje.
- Saturación de oxígeno en arteria Pulmonar medido en porcentaje.
- Gasto cardiaco medido en litros/minuto (l/min). $GC = \text{Consumo de oxígeno (ml/min)} / \text{diferencia arterio-venosa de oxígeno (ml O}_2\text{/100 ml de sangre)} \times 10$
- Índice cardiaco (l/min/m²). $IC = \text{Gasto cardiaco (l/min)} / \text{superficie de área corporal (m}^2\text{)}$

- Resistencias pulmonares totales medidas en Unidades Wood (UW) o dynas. $RVP (UW) = \text{Presión arterial pulmonar media} / \text{gasto cardiaco}$.
- Resistencias pulmonares arteriolas o precapilares medidas en Unidades Wood (UW). $RVA (UW) = \text{Presión arterial pulmonar media} - \text{presión media de AI (o PCP)} / \text{gasto cardiaco}$.
- Resistencias vasculares sistémicas medidas en Unidades Wood (UW). $RVS (UW) = \text{Presión arterial sistémica media} - \text{presión media de AI (o PCP)} / \text{gasto cardiaco}$.
- Test vasodilatador o prueba de vasorreactividad aguda: se trata de instilar en el torrente sanguíneo del paciente un agente vasodilatador de corta vida media, en nuestro caso Iloprost inhalado. Se considera que el test es positivo si se experimenta un descenso de más de 10 mmHg en la presión arterial pulmonar media hasta alcanzar un valor absoluto por debajo de 40 mmHg (incrementando o manteniendo igual el gasto cardiaco). La positividad para este test indica que el paciente pudiera tener una respuesta clínica al tratamiento (más concretamente con calcio antagonistas pero también con el resto de fármacos utilizados) favorable a largo plazo(6).
- Otros hallazgos

El cateterismo cardiaco derecho es la última prueba que se realizó dentro del protocolo del estudio.

4.3.4. Grupo “SOLO-ECO”

El protocolo en este grupo de pacientes sólo constaba de tres fases, sin pasar previamente por el test de cribado clínico para disnea. Esto significa, a diferencia del grupo

anterior, que no se realizó sólo en los paciente sintomáticos (mayor probabilidad pre-test de encontrar la enfermedad), sino a todo el grupo como primera prueba de cribado directo, sin saber si cada individuo tenía clínica o no.

Todas las pruebas complementarias que se indican a continuación se realizaron en los mismos Servicios, por los mismos profesionales y en los mismos dispositivos que en el grupo anterior del estudio. Las variables medidas también fueron superponibles.

1) **Primera etapa: ecocardiograma-doppler 2D transtorácico.** El ecocardiograma se realizó a todos los pacientes incluidos en este grupo, salvo a los que se perdieron en el seguimiento.

2) **Segunda etapa:** Sólo a aquellos pacientes definidos como “casos con diagnóstico ecocardiográfico de HP posible o probable”

En los casos sugestivos de enfermedad en el ecocardiograma se realizaron las siguientes exploraciones:

- Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión.
- Angio-Tomografía axial Computerizada (**angio-TC**) de **arterias pulmonares.**
- Exploración funcional respiratoria (**curva flujo-volumen en reposo y medición de la capacidad de transferencia del monóxido de carbono (DLCO) .**
- Test de la marcha **de los seis minutos.**
- **Niveles séricos de NT-proBNP.**

3) **Tercera etapa: cateterismo cardiaco derecho**

Se realizó también a los pacientes definidos como “casos con diagnóstico ecocardiográfico de HAP posible o probable”.

4.4. Análisis estadístico

4.4.1. Método estadístico:

Los datos se procesaron informáticamente mediante una base de datos en formato Microsoft Excel, que posteriormente fue importada para su tratamiento estadístico en el programa SPSS versión 17.0. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas que presentasen una probabilidad de error menor del 5% ($p < 0,05$).

4.4.2. Estudio descriptivo:

Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y frecuencias relativas expresadas en porcentaje. Para la descripción de variables cuantitativas continuas se utilizó la media junto con la desviación estándar, mínimo, máximo y cuartiles.

4.4.3. Estudio univariante:

El segundo objetivo secundario del trabajo fue evaluar la posible existencia de asociación entre la presencia en el ecocardiograma de datos de cardiopatía estructural o HAP con los factores estudiados de riesgo cardiovascular y también los parámetros relativos a la infección por VIH. Para ello, se incluyeron en el análisis todos los pacientes

de ambos grupos del estudio que se hubieran realizado el ecocardiograma, un total de 120 pacientes (87 + 33).

Las comparaciones entre variables cuantitativas continuas se realizaron principalmente mediante el test de la t de Student para grupos independientes.

El análisis de frecuencias entre variables cualitativas, se realizó mediante la prueba de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando fue necesario (si $N < 20$, o si algún valor en la tabla de valores esperados era menor de 5). Cuando se utilizó la χ^2 se aplicó en todos los casos la corrección de Yates. Para ello, es decir, para buscar estas asociaciones, se diseñaron tablas de contingencia de 2x2 simples y se utilizaron los test mencionados y se estableció un nivel de significación $\alpha = 0,05$ (es decir, se consideró la asociación estadísticamente significativa si $p < 0,05$). En las tablas de contingencia, se cruzaron las siguientes variables (Se buscó asociación individualmente entre todas las columnas con todas las filas):

- COLUMNAS:
 - HAP
 - Cardiopatía derecha
 - Cardiopatía izquierda
- FILAS
 - Sociodemográficas: Sexo, edad.
 - Factores de riesgo y enfermedad vascular: IMC, HTA, DM, tabaquismo, colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL, dislipemia, hipertrigliceridemia, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, arteriopatía periférica, ictus, insuficiencia renal, enfermedad vascular.

- Factores relativos a la infección por VIH: años desde el diagnóstico, mecanismo de transmisión sexual homosexual, sexual heterosexual, ADVP, otros mecanismos de transmisión, porcentaje de linfocitos CD4 $>$ ó $<$ de 200, carga viral indetectable, estadio CDC, estadio SIDA, coinfección con el virus VHB, coinfección con el virus VHC, TARGA basado en No Nucleósidos, TARGA basado en Inhibidores de la Proteasa, TARGA basado en Inhibidores de la Integrasa, interrupción del tratamiento, Naïve.

4.5. Consideraciones éticas y financiación

El protocolo de estudio de este trabajo fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario “La Paz” con fecha del 16 de julio de 2010, con el código HULP: PI-980.

Como colaboración para la realización del estudio se obtuvo una Beca concedida por la empresa farmacéutica Pfizer.

RESULTADOS

5. RESULTADOS

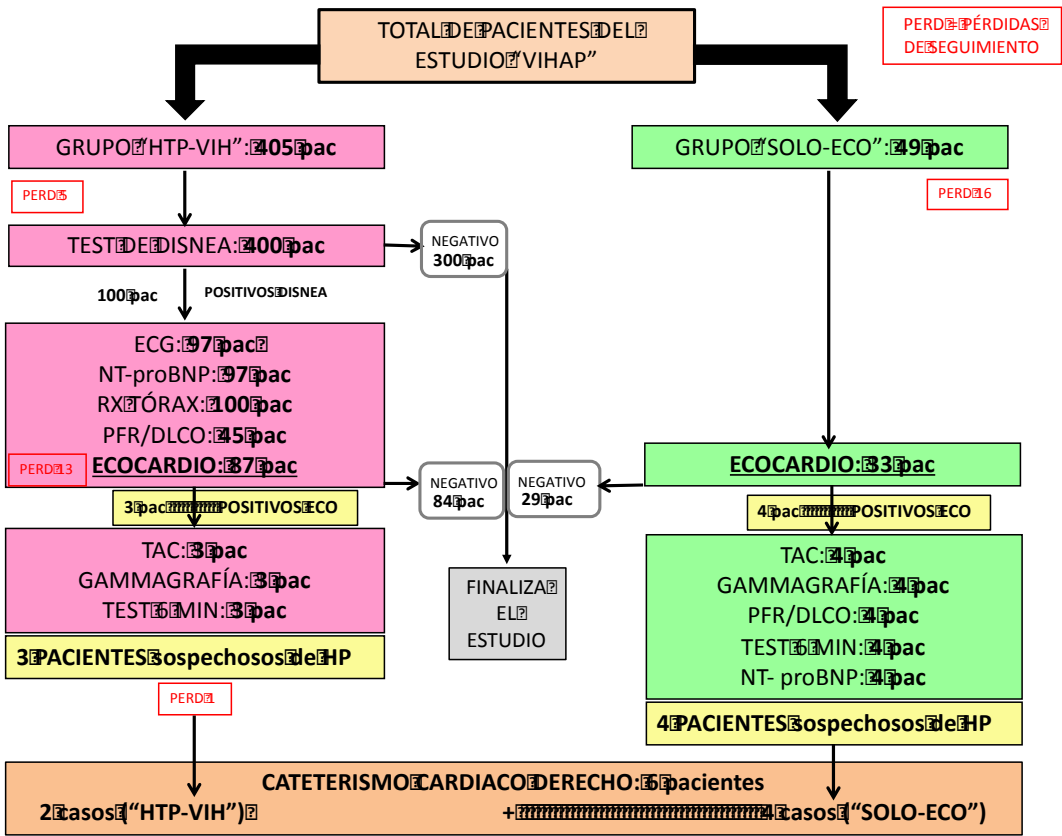
5.1. Pacientes seleccionados

El estudio se desarrolló en tres años y seis meses. De los pacientes que acudían diariamente a la consulta especializada de VIH del Servicio de Medicina Interna, se seleccionaron de forma aleatoria 405 pacientes para ser incluidos en el primer grupo o núcleo del estudio (“HTP-VIH”). Todos ellos firmaron el consentimiento informado. De esos 405, no acudieron a la cita para comenzar el estudio 5 pacientes. Se alcanzó esta “n” de pacientes en el periodo de los 18 meses que duró la fase de inclusión en el estudio.

De forma paralela al periodo de inclusión en el primer grupo del estudio, se inició también la inclusión en el segundo grupo (“SOLO-ECO”), en el que se seleccionaron aleatoriamente 49 pacientes que firmaron el consentimiento informado. De esos 49 enfermos que habían aceptado, finalmente acudieron a la realización del ecocardiograma sólo 33.

En la figura 7 se presenta el diagrama de flujo con el número de pacientes que se sometieron a cada prueba complementaria según el protocolo de cada grupo, así como las pérdidas de seguimiento.

Fig. 7. Diagrama de flujo de los pacientes del estudio “VIHAP”



Los resultados que se detallarán a continuación se dividirán en: los relativos a los pacientes del estudio nuclear (“HTP-VIH”), los que corresponden a los del pequeño grupo “SOLO-ECO” y en último lugar se especificarán los datos concretos descriptivos de los 4 sujetos que fueron diagnosticados de HAP definitiva por cateterismo.

5.2. Resultados de la estadística descriptiva

5.2.1. Datos sociodemográficos

En cuanto al sexo, del total de los 454 pacientes incluidos en el estudio global, 335 (73,8%) fueron varones y 119 (26,2%) fueron mujeres. Más concretamente, en el grupo “HTP-VIH” que incluía 405 enfermos, la distribución fue 229 (73,8%) y 106 (26,2%); en el grupo “SOLO-ECO” que constaba de 49 sujetos, fue 36 (73,5%) y 13 (26,5%). De los 4 enfermos que fueron diagnosticados de HAP por cateterismo, la mitad fueron varones y los otros dos, mujeres. La edad media en el grupo “HTP-VIH” fue de 45 años y la del grupo “SOLO-ECO” fue de 48 años.

5.2.2. Factores de riesgo y enfermedad vascular

En las siguientes tablas, se resumen los resultados descriptivos de los factores clásicos de riesgo vascular y los datos cualitativos respecto a su repercusión en los órganos diana, que condicionaron enfermedad vascular establecida.

5.2.2.1. Grupo “HTP-VIH”

En este grupo predominaron como factores de riesgo vascular de mayor peso por su frecuencia el tabaquismo y la dislipemia. Fue también destacable el porcentaje de pacientes con sobrepeso.

Tabla.9. Factores clásicos de riesgo vascular presentes en los pacientes del grupo “HTP-VIH”

Factor de riesgo	No	Sí		
HTA	336 (83%)	69 (17%)		
DM	372 (91,1%)	33 (8,1%)		
DL	181 (44,7%)	224 (55,3%)		
HDL	344 (84,9%)	61 (15,1%)		
TG	225 (55,6%)	180 (44,4%)		
IMC	Bajo peso 11 (2,7%)	Normal 241 (59,5%)	Sobrepeso 128 (31,6%)	Obesidad 23 (5,7%)
Tabaquismo	No fumador 133 (32,8%)	Exfumador 82 (20,2%)	Fumador 151 (37,3%)	

Respecto a la enfermedad vascular establecida, no fue muy prevalente, y fue la insuficiencia renal la más frecuente.

Tabla.10. Enfermedad vascular en los pacientes del grupo “HTP-VIH”

Enfermedad vascular	No	Sí
Cardiopatía isquémica	400 (98,8%)	5 (1,2%)
Insuficiencia cardiaca	405 (100%)	0
Arteriopatía periférica	405 (100%)	0
Ictus	405 (100%)	0
Insuficiencia renal	391 (96,5%)	14 (3,5%)

5.2.2.2. Grupo “SOLO-ECO”

De forma paralela al anterior grupo de pacientes, en el caso de este grupo cabría destacar que la dislipemia y el tabaquismo, supusieron los factores de riesgo más importantes por su frecuencia.

Tabla.11. Factores clásicos de riesgo vascular presentes en los pacientes del grupo “SOLO-ECO”

Factor de riesgo	No	Sí		
HTA	43 (87,8%)	6 (12,2%)		
DM	44 (89,8%)	5 (10,2%)		
DL	22 (44,9%)	27 (55,1%)		
↓ HDL	43 (87,8%)	6 (12,2%)		
↑ TG	25 (51%)	24 (49%)		
IMC	Bajo peso 2 (4,1%)	Normal 31 (63,3%)	Sobrepeso 11 (22,4%)	Obesidad 5 (10,2%)
Tabaquismo	No fumador 17 (34,7%)	Exfumador 8 (16,3%)	Fumador 18 (36,7%)	

En este grupo de sujetos fue también poco prevalente la enfermedad vascular establecida, y fue la cardiopatía isquémica la de mayor prevalencia.

Tabla.12. Enfermedad vascular establecida en los pacientes del grupo “SOLO-ECO”

Enfermedad vascular	No	Sí
Cardiopatía isquémica	47 (95,9%)	2 (4,1%)
Insuficiencia cardiaca	49 (100%)	0
Arteriopatía periférica	49 (100%)	0
Ictus	49 (100%)	0
Insuficiencia renal	48 (98%)	1 (2%)

5.2.2.3. Pacientes con HAP CONFIRMADA

En el grupo de los cuatro pacientes con HAP confirmada por cateterismo, ninguno era hipertenso ni diabético. Sin embargo, 2 pacientes presentaban sobrepeso, 1 dislipemia, 1 HDL disminuido, y 3 de ellos hipertrigliceridemia. Dos de ellos eran fumadores activos y 1 ex fumador. Ninguno de ellos presentaba enfermedad vascular, es decir, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, arteriopatía periférica, ictus o insuficiencia renal.

5.2.3. Factores relacionados con la infección por VIH

El tiempo de evolución de la enfermedad desde el diagnóstico de la infección por VIH expresado en años (media y (desviación típica)) para cada uno de los grupos fue: Grupo “HTP-VIH” 12,5 (7,9) años; Grupo “SOLO-ECO” 13,5 (8,4) años y en los 4 pacientes con HAP confirmada la media fue de 15,5 (8,8) años.

Respecto al mecanismo de transmisión del virus:

- En el grupo “HTP-VIH” hubo: 154 (38%) sujetos que adquirieron la infección por vía sexual homosexual, 97 (24%) vía sexual heterosexual, 137 (33,8%) por ser adictos a drogas vía parenteral (ADVP) y 35 (8,6%) mediante otras prácticas de riesgo.
- En el grupo “SOLO-ECO” la infección se adquirió así: 18 (36,7%) por vía sexual homosexual, 12 (24,5%) vía sexual heterosexual, 14 (28,6%) por ser ADVP y 5 (10,2%) mediante otras prácticas de riesgo.
- En el pequeño grupo de cuatro pacientes con HAP CONFIRMADA, un paciente adquirió la infección por vía sexual heterosexual y 3 por ser ADVP.

Por tanto, la vía sexual homosexual fue la más frecuente, seguida de cerca por la práctica de inyección de drogas vía parenteral en los dos primeros grupos. El grupo de pacientes con HAP fue más frecuente la vía de la inyección a drogas por vía parenteral y en segundo lugar la vía sexual heterosexual.

En la tabla 13 se recogen: la situación inmunológica (número de CD4), virológica (carga viral) y definición de estadio SIDA (de acuerdo a la clasificación de CDC). En todos los grupos, fue mayor el porcentaje de pacientes que mantenían los linfocitos CD4 por encima de 200. También fue mayor el porcentaje de pacientes con carga viral indetectable en los dos grandes grupos del estudio; sin embargo, en el pequeño grupo de pacientes con HAP confirmada la mitad presentó una carga viral indetectable y la otra mitad no. Respecto al estadio SIDA, llama la atención el alto porcentaje de pacientes que se clasificaron como tal en todos los grupos, llegando a ser del 100% en del grupo de pacientes con HAP confirmada.

Tabla.13. Variables fundamentales respecto al estado de la infección por VIH: Porcentaje de CD4, CV y estadio CDC

Infección por VIH	CD4 > 200	CD4 < 200	CV Indetectable	CV Detectable	Estadio SIDA NO	Estadio SIDA SÍ
“HTP-VIH”	380 (93,8%)	25 (6,2%)	351 (86,7%)	54 (113,3%)	192 (47,4%)	216 (52,6%)
“SOLO-ECO”	47 (95,9%)	2 (4,1%)	44 (89,8%)	5 (10,2%)	24 (49%)	25 (51%)
HAP CONFIRMADA	4 (100%)	0	2 (50%)	2 (50%)	0	4 (100%)

En la tabla 14 se detalla para cada grupo el número y porcentaje de pacientes clasificados según los CDC en el momento de inclusión en estudio:

Tabla.14. Número de pacientes clasificados en cada estadio de los CDC

CDC	“HTP-VIH”	“SOLO-ECO”	HAP
A1	32 (7,9%)	3 (6,1%)	0
A2	122 (30,1%)	19 (38,8%)	0
A3	50 (12,3%)	6 (12,2%)	2 (50%)
B1	2 (0,5%)	0	0
B2	36 (8,9%)	2 (4,1%)	0
B3	57 (14,1%)	7 (14,3%)	0
C1	2 (0,5%)	0	0
C2	10 (2,5%)	2 (4,1%)	0
C3	94 (23,2%)	10 (20,4%)	2 (50%)

Respecto a la coinfección por los virus hepatotropos B y C es destacable el alto porcentaje de pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C en los tres grupos (de los 4 pacientes con HAP confirmada, 3 de ellos tenían coinfección por el VHC). A continuación se detalla esta información para cada grupo en la tabla 15.

Tabla.15. Coinfección VIH-VHB y VIH-VHC

Coinfección viral	VHB(+)	VHB(-)	VHC(+)	VHC(-)
“HTP-VIH”	12 (3%)	393 (97%)	167 (41,2%)	238 (58,8%)
“SOLO-ECO”	1 (2%)	48 (98%)	19 (38,8%)	30 (61,2%)
HAP CONFIRMADA	0	4 (100%)	3 (75%)	1 (25%)

La mayor parte de los pacientes se encontraba bajo tratamiento antirretroviral (TARGA) en el momento de entrar en el estudio. Del total de pacientes del estudio global (N= 454) que no tomaba fármacos, 28 (6,2%) eran *naïve* (es decir, nunca antes se habían sometido a tratamiento) y 3 (0,7%) habían interrumpido la terapia. A continuación, en la tabla 16, se recogen los datos acerca de los regímenes o combinaciones de los diferentes fármacos en cada grupo de pacientes.

Tabla.16. Distintos regímenes de TARGA

TARGA	“HTP-VIH”	“SOLO-ECO”		HAP
Basado en No Nucleósidos	170 (42%)	23 (49,9%)		1 (25%)
Basado en Inhibidores de la Proteasa	123 (30,4%)	14 (28,6%)		1 (25%)
Basado en Inhibidores de la Integrasa	14(3,5%)	3 (6,1%)		0
Sin tratamiento	29 (7,2%)	2 (4,1%)		0
Otros Regímenes	69 (17%)	7 (14,3%)		2 (50%)

5.2.4. Resultados de las pruebas diagnósticas

5.2.4.1. Resultados de las pruebas diagnósticas del grupo “HTP-VIH”

- **Test de cribado clínico combinado para disnea:** a excepción de los 5 pacientes que se perdieron en seguimiento tras la firma del consentimiento informado, se aplicó el test de disnea a 400 enfermos. De ellos, 100 (25%) puntuaron como positivos para el síntoma y 300 (75%) como negativos. Estos últimos finalizaron en ese momento el estudio. De los 100 pacientes con disnea, estos son los resultados de la puntuación obtenida en cada escala por separado: en el caso de la NYHA se consideraron positivos a partir del grado II, éste incluido. Se clasificaron así: NYHA II: 46 (46%) pacientes, NYHA III 33 (33%) pacientes y NYHA IV 21 (21%) pacientes. En cuanto a la escala MRC, se consideraron positivos a partir de una puntuación de 1 o mayor. Se clasificaron a siguiente

forma: 1: 44 pacientes, 2: 26 pacientes, 3: 14 pacientes y 4: 9 pacientes. Por tanto, puntuaron en la primera escala 100 sujetos y de ellos, 93 también en la segunda.

- **Electrocardiograma (ECG):** de los 100 pacientes positivos para disnea, 3 se negaron a la realización del ECG. Los 97 restantes se realizaron un electrocardiograma de doce derivaciones. No se encontró ningún paciente con fibrilación auricular ni otras alteraciones del ritmo cardiaco ni tampoco con datos de crecimiento del ventrículo derecho; un paciente presentó datos sugestivos de dilatación aurícula derecha y 25 pacientes presentaron bloqueo de rama derecha, un número llamativamente alto.

- **Medición de los niveles séricos de NT-proBNP:** tras la realización del electrocardiograma, a los mismos 97 pacientes se les realizó una extracción de sangre para medir los niveles de este biomarcador. En la siguiente tabla y recogidos como variable cuantitativa continua, se detallan los valores estadísticos evidenciados.

Tabla.17. Valores del péptido NT-proBNP en el grupo “HTP-VIH”

	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
NT-proBNP	85,61	125,18	5	750	23,00	46,00	84,50

- **Radiografía de tórax:** Se les realizó una radiografía pósterio-anterior y otra lateral de tórax a los 100 pacientes positivos para disnea. A continuación se detallan los hallazgos evidenciados en dichas exploraciones de imagen: respecto al índice cardiorácico, 8 (8%) de los pacientes lo tenían aumentado, 9 (9%) pacientes presentaron datos de crecimiento ventricular derecho y 27 (27%) enfermos un tamaño aumentado de la arteria lobar inferior derecha. Respecto al parénquima pulmonar, los hallazgos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla.18. Hallazgos en el parénquima pulmonar en la radiología (RX) de tórax

Parénquima pulmonar en RX tórax	N (%)
Normal	27 (27%)
Alteraciones inespecíficas	33 (33%)
Signos radiológicos de EPOC	30 (30%)
Secuelas de antigua TBC	4 (4%)
Redistribución vascular	1 (1%)
Otros hallazgos	5 (5%)

- **Exploración funcional respiratoria:** Debido a dificultades en el proceso de citación de los pacientes para realización de dichas pruebas, sólo se realizaron en 45 de los 100 pacientes sintomáticos. De ellos, 7 (15,6%) fueron diagnosticados de Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC) por criterio espirométrico. Se utilizaron los

criterios de la clasificación GOLD (Global initiative for Chronic Obstructive Lung Disease) para clasificar a los pacientes con EPOC por gravedad: 3 leves, 2 moderados, 1 grave y 1 muy grave. En cuanto a la capacidad de transferencia del CO, apareció disminuida en 17 (39,5%) pacientes, dato que no varió significativamente en su versión corregida por el volumen alveolar (DLCO/VA, disminuida en 15 (34,9%) casos).

- Ecocardiograma-doppler 2D transtorácico: De los 100 pacientes con disnea, a 87 se les realizó un ecocardiograma. Los 13 restantes no acudieron a la cita. Los distintos parámetros que se analizaron se agruparon para su análisis en tres grupos según fueran indicativos de: HP, cardiopatía estructural derecha o cardiopatía estructural izquierda.

Las variables de los 87 estudios realizados a los pacientes del estudio nuclear se exponen a continuación en las siguientes tablas.

Tabla 19. Datos ecocardiográficos sugestivos de HAP (“HTP-VIH”)

Variable	N (%)
Insuficiencia tricuspídea (IT)	26 (31,7%)
Tiempo de Aceleración del flujo de la AP < 0,08 s	2 (2,4%)
Tamaño aumentado Tronco de la A. Pulmonar	0
Tamaño aumentado A. Pulmonar Derecha	5 (7,2%)
Tamaño aumentado A. Pulmonar Izquierda	34 (49,3%)
Derrame pericárdico presente	0
HP ecocardiográfica (PAP sistólica > 36 mm Hg)	3 (3,4%)

Tabla 20. Datos sugestivos de cardiopatía estructural derecha (“HTP-VIH”)

Variable	N
Hipertrofia ventricular derecha	25 (28,7%)
Índice de TEI patológico	15 (19,2%)
Fracción de acortamiento patológica	9 (20,5%)
Onda sistólica lateral DTI patológica	1 (1,2%)
TAPSE < 18 mm	3 (3,5%)
Sobrecarga de presión VD	12 (15%)
Sobrecarga de volumen VD	8 (10%)
CARDIOPATÍA DERECHA	35 (40,2%)

Tabla 21. Datos sugestivos de cardiopatía estructural izquierda (“HTP-VIH”)

Variable	N (%)
Hipertrofia ventricular izquierda	17 (20,2%)
Volumen telesistólico aumentado	7 (8,1%)
Volumen telediastólico aumentado	6 (7%)
Disfunción sistólica	7 (8%)
Disfunción diastólica ajustada por edad	16 (18,6%)
CARDIOPATÍA IZQUIERDA	38 (43,7%)

Considerados los datos de cardiopatía ecocardiográficos, 56 pacientes (64,4%) tenían cardiopatía derecha, izquierda o ambas.

Tras los resultados de los Ecocardiogramas (87 pacientes), finalizaron el estudio 84 pacientes. Los 3 enfermos que el presentaron un ecocardiograma sugestivo de HAP, continuaron con la realización del resto de pruebas del protocolo.

A continuación describiremos los datos obtenidos de los ecocardiogramas realizados a los pacientes pertenecientes al segundo grupo del estudio (“SOLO-ECO”). Posteriormente, presentaremos los datos del total de los pacientes con ecocardiograma patológico, aunando los datos de los pacientes de ambos grupos para simplificar y hacer más coherente este análisis descriptivo.

5.2.4.2. Resultados de las pruebas diagnósticas del grupo “SOLO-ECO”

Firmaron el consentimiento informado para su inclusión en el protocolo del estudio 49 de pacientes. De ellos, únicamente 33 llegaron a someterse a la realización del ecocardiograma-doppler 2D transtorácico; los 16 restantes no acudieron a la cita para la prueba. De manera superponible al grupo anterior, se presentan los datos ecocardiográficos de estos pacientes.

Tabla 22. Datos sugestivos de HP ecocardiográfica posible (“SOLO-ECO”)

Variable	N (%)
Insuficiencia tricuspídea (IT)	11 (34,4%)
Tiempo de Aceleración del flujo de la AP < 0,08 s	1 (3%)
Tamaño aumentado Tronco de la A. Pulmonar	2 (8,7%)
Tamaño aumentado A. Pulmonar Derecha	2 (8,7%)
Tamaño aumentado A. Pulmonar Izquierda	8 (36,4%)
Derrame pericárdico presente	0
HP ecocardiográfica (PAP sistólica > 36 mm Hg)	4 (12,1%)

Tabla 23. Datos sugestivos de cardiopatía estructural derecha (“SOLO-ECO”)

Variable	N (%)
Hipertrofia ventricular derecha	6 (18,2%)
Índice de TEI patológico	13 (40,6%)
Fracción de acortamiento patológica	2 (6,9%)
Onda sistólica lateral DTI patológica	1 (3%)
TAPSE <18 mm	1 (3%)
Sobrecarga de presión VD	10 (31,3%)
Sobrecarga de volumen VD	4 (12,5%)
CARDIOPATÍA DERECHA	15 (45,5%)

Tabla 24. Datos sugestivos de cardiopatía estructural izquierda (“SOLO-ECO”)

Variable	N (%)
Hipertrofia ventricular izquierda	5 (15,6%)
Volumen telesistólico aumentado	3 (9,4%)
Volumen telediastólico aumentado	1 (3,1%)
Disfunción sistólica	0
Disfunción diastólica ajustada por edad	11 (33,3%)
CARDIOPATÍA IZQUIERDA	13 (39,4%)

Considerados los datos de cardiopatía ecocardiográficos, 23 pacientes (69,7%) tenían cardiopatía derecha, izquierda o ambas.

5.2.4.3. Resultados de las pruebas diagnósticas de los pacientes con ECOCARDIOGRAMA sugestivo de HP y prevalencia de HP por cateterismo

En primer lugar se describirán los resultados de las pruebas diagnósticas que se les realizaron a los 7 pacientes con ecocardiograma sospechoso de HP (3 procedentes del grupo “HTP-VIH” y 4 del grupo “SOLO-ECO”).

- Gammagrafía pulmonar de ventilación/perfusión: Sólo se evidenciaron datos sugestivos de tromboembolismo pulmonar crónico en uno de los casos. La Angio tomografía axial computerizada de arterias pulmonares realizada en ese paciente en concreto, no mostró imágenes compatibles con tromboembolismo pulmonar. La prueba no mostró hallazgos significativos en ninguno de los otros 6 pacientes.

- **Angio-Tomografía axial Computerizada (angio-TC) de arterias pulmonares:** Se recogieron los siguientes hallazgos: el cociente VD/VI fue de > 1 en 4 de los 7 estudios. En ninguno de ellos se describieron trombos arteriales. Las mediciones del cono de la arteria pulmonar así como de las arterias pulmonares principales se presentan en forma de tabla. En el parénquima pulmonar no se observaron en ninguno de los estudios infartos pulmonares ni sus cicatrices, patrón de perfusión en mosaico, ni áreas de hiperinsuflación. En 2 pacientes se objetivaron bronquiectasias y en 3 pacientes áreas de enfisema.

Tabla 25. Valores estadísticos de las mediciones del diámetro de las arterias pulmonares en la angio-TC

Medidas en la TAC	Media	Desv. típ.	Mínimo	Máximo	Percentil 25	Percentil 50	Percentil 75
Diámetro del cono APP (mm)	27,09	14,37	2,0	46,0	19,00	28,60	36,40
Diámetro APD (mm)	18,63	3,20	15	22	15,50	18,75	21,63
Diámetro API (mm)	20,38	3,35	17	24	17,25	20,50	23,38

- **Test de la marcha de los seis minutos (*6-minute walking test*, *6MWT*):** Sólo uno de los 7 pacientes caminó una distancia inferior a 332 m, lo que se considera indicativo de mal pronóstico.

- **Determinación del biomarcador NT-proBNP** en aquellos casos en que no había sido previamente evaluado ya que procedían del segundo grupo del estudio: Los valores obtenidos en los 7 pacientes no resultaron muy elevados y se recogen en la tabla 26.

- **Pruebas de función respiratoria con DLCO:** A los 7 pacientes se les realizó una espirometría y una determinación de la capacidad de difusión del monóxido de carbono (DLCO). Ninguno de ellos cumplió criterios de EPOC. Tres de los 7 pacientes presentaron una DLCO disminuida, y en ninguno de los tres casos el valor corrigió por volumen alveolar (DLCO/VA).

La siguiente tabla muestra los valores del test de los 6 minutos, el NT-proBNP y los valores de DLCO y DLCO/VA de los 7 pacientes con HP ecocardiográfica.

Tabla 26. Valores de las mediciones del test de la marcha de los 6 minutos, NT-proBNP, DLCO y DLCO/VA de los 7 pacientes con ecocardiograma sugestivo de HP

Variable	Pac 1	Pac 2	Pac 3	Pac 4	Pac 5	Pac 6	Pac 7
“6MWT”							
SatO2 Inic (%)	96	96	98	93	90	96	97
SatO2 Fin (%)	94	96	97	90	79	91	91
Distancia (m)	355	353,6	370,4	436,8	312	510	424
NT-proBNP	87	412	99	469	287	179	143
DLCO	62	90	95,3	80,7	26,4	89	48,6
DLCO/VA	72	92	87,6	88,5	28,6	82	50,2

- **Cateterismo cardiaco derecho:** se realizó la prueba diagnóstica “gold standard” a 6 de los 7 pacientes en los que estaba indicada, ya que uno se perdió en el seguimiento y no acudió a consulta. Todos ellos se llevaron a cabo sin complicaciones. Uno resultó normal, otro mostró presiones en el límite alto de la normalidad y datos sugestivos de cardiopatía isquémica (lesión grave en la arteria coronaria descendente anterior), y en 4 de ellos se confirmó la existencia de HAP (2 casos procedían del grupo “VIH-HTP” y los otros 2 del grupo “SOLO-ECO”). En los 6 cateterismos, la presión capilar pulmonar (PCP) fue normal. En 4 de los casos se realizó el test vasodilatador con iloprost inhalado, que resultó positivo en un único paciente. En la tabla contigua se presentan los datos detallados de cada uno de cateterismos cardiacos realizados.

Tabla 27. Descriptivo detallado de los 6 cateterismos cardíacos derechos realizados

Variable	Paciente 1	Paciente 2	Paciente 3	Paciente 4	Paciente 5	Paciente 6	Paciente 7
PAP Sistólica (mmHg)	22		23	110	75	50	68
PAP Diastólica (mmHg)	10		9	30	30	22	20
PAP Media (mmHg)	13		14	55	45	35	36
P.Aurícula D Media (mmHg)	6		7	5	6	5	No registrado
PCP (mmHg)	12		10	10	8	7	7
Sat O2 Ao (%)	95,9		98	94	86	98	No registrado
Sat O2 Pul (%)	69,6		67,8	69	56	69	68,9
GC (l/m)	4,09		3,95	3,6	4	10	4,1
IC (l/m/m2)	2,11		2,44	2,5	2,3	4,79	2,5
RVP (UW)	1		3,54	24	9,25	3,2	8,8
RPA (UW)	1		1,01	12,5	No registrado	3	7,1
Test VD	No realizado		No realizado	Negativo	Positivo	Negativo	Negativo
Otros	Lesión moderada en la ADA			Lesión grave en la DA	Coronarias sin lesiones	Coronarias sin lesiones	
DIAGNÓSTICO	Presiones en el límite alto de la normalidad		Presión pulmonar normal	Hipertensión arterial pulmonar grave	Hipertensión arterial pulmonar grave	Hipertensión arterial pulmonar ligera	Hipertensión arterial pulmonar moderada

A continuación, se presentarán los resultados relativos a la prevalencia evidenciada de HAP mediante cateterismo cardiaco derecho:

- **Grupo “HTP-VIH”:** La prevalencia estimada de HAP en nuestra cohorte de pacientes fue **0,50%**, si consideramos como población (denominador) una N de 400 pacientes con infección por VIH, que son los que entraron en el estudio. Se calculó también la prevalencia de enfermedad (HAP) sobre la población o total de pacientes que se realizaron el ecocardiograma en este grupo (N= 87), con un resultado de **2,29%**.

- **Grupo “SOLO-ECO”:** En esta cohorte, el cálculo se realizó sobre la población de pacientes que se sometieron al ecocardiograma (N= 33), y se encontró una prevalencia de **6,06%**.

Se calcularon estas prevalencias, sabiendo que, durante el desarrollo del algoritmo diagnóstico que compone el protocolo (escalonado o en serie, no en batería o paralelo), pudieron perderse falsos negativos, por lo que, en cualquier caso, las cifras pudieran estar infraestimadas.

5.3. Resultados de la estadística analítica (test de asociación con intervalos de confianza)

Seguidamente, se presentarán los datos relativos a las asociaciones entre variables que resultaron estadísticamente significativas. También se mencionarán aquellas asociaciones que resultaron positivas y no alcanzaron la significación estadística, pero se

quedaron cerca de hacerlo, y aportan información que ha sido considerada relevante. Se indicarán como medidas de tales asociaciones el riesgo relativo (RR) y los intervalos de confianza.

5.3.1. HAP

En el caso de la HAP confirmada por cateterismo cardiaco derecho, no se evidenció ninguna asociación estadísticamente significativa con ningún factor de riesgo vascular, ni tampoco con los factores relacionados con la infección por VIH. Se trataba de una N de pacientes muy pequeña (N=4).

5.3.2. Cardiopatía estructural derecha

En el caso de la cardiopatía derecha, estas fueron las asociaciones encontradas:

- **Cardiopatía derecha con ADVP.** Se asoció de forma estadísticamente significativa con una $p=0,025$. El riesgo relativo calculado (RR) fue de 1,64 con un intervalo de confianza del 95% (IC) entre 1,078 - 2,5. Este hallazgo significa que la condición de ser ADVP como práctica o grupo de riesgo de transmisión del VIH, implica un riesgo 1,64 veces mayor de presentar datos de cardiopatía derecha en el ecocardiograma respecto a otros grupos en formas de transmisión del virus.
- **Cardiopatía derecha con carga viral no indetectable.** Se asoció también de forma estadísticamente significativa con una $p=0,040$. El RR calculado fue de 1,8 con un IC entre 1,17 - 2,8. Por tanto, el hecho de no conseguir mantener la carga

viral indetectable, es decir, el hecho de que el virus se mantenga replicando en sangre, asocia a un riesgo 1,8 veces mayor de presentar datos de cardiopatía derecha en ecocardiograma respecto a aquellos pacientes con carga viral indetectable.

- **Cardiopatía derecha con coinfección por el VHC.** Se encontró asociación pero sin llegar a alcanzar la significación estadística, con una $p=0,095$. El RR calculado fue de 1,5 con un IC entre 0,96 - 2,32. En este caso, la significación estadística pudiera haberse alcanzado con un número mayor de pacientes (N de la muestra mayor). Se ha querido señalar no obstante, por el interés que suscita el papel que el VHC pudiera jugar en el desarrollo de la cardiopatía derecha, lo que se comentará en el apartado de la discusión.

5.3.3. Cardiopatía estructural izquierda

En el caso de la cardiopatía izquierda, no se evidenció ninguna asociación estadísticamente significativa con los factores de riesgo y enfermedad vascular, ni tampoco con los factores relacionados con infección por VIH.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

6.1. Relevancia del estudio y estimación de la prevalencia de HP

El presente trabajo representa el primer estudio de prevalencia de HP diagnosticada por **cateterismo cardiaco derecho** en una cohorte de pacientes con infección por VIH realizado en España hasta la fecha (0,05%). Asimismo, supone el primer trabajo realizado en nuestro país basado en un algoritmo diagnóstico que incluye un **test de cribado clínico previo** a la realización del ecocardiograma. Estos serían los dos aspectos novedosos y por tanto principales fortalezas de nuestro estudio respecto a los precedentes realizados en España.

Varias publicaciones previas han estudiado la **prevalencia** de la enfermedad vascular pulmonar en la población con infección por VIH, pero los estudios de este tipo llevados a cabo en nuestro país, han estimado la prevalencia mediante una prueba que no es diagnóstica, sino de cribado, como es la ecocardiografía. El cateterismo cardiaco derecho, continúa siendo, a pesar de ser una técnica invasiva, la prueba de referencia para el diagnóstico de la HP(6), y en estos trabajos españoles que preceden al que aquí se presenta, no ha sido incluido en el proceso diagnóstico de las cohortes de pacientes estudiadas.

En el año 2012, el grupo de trabajo de J L. Zamorano del hospital Carlos III de Madrid, publicó un estudio de prevalencia de HP en una cohorte de 392 pacientes con infección por VIH. La prevalencia de la enfermedad en su serie fue del 9,9%, y tras analizar los posibles factores relacionados con la aparición de la misma, se concluyó que la coinfección por el virus de hepatitis C y la carga viral detectable en sangre, se asociaban de

forma independiente a la existencia de HP (97). Sin embargo, el diagnóstico no se realizó mediante cateterismo cardiaco derecho como recomiendan hoy aún las guías, sino que se estimó por ecocardiografía. Respecto a la metodología de este estudio, es importante señalar también que no se realizó ningún test previo de cribado en los enfermos, sino que se realizó como única prueba la ecografía cardiaca a los sucesivos pacientes que acudieron a consulta durante un año. En este estudio español, llama la atención la prevalencia estimada de **9,9%** respecto a las publicadas en otras series nacionales e internacionales; estas diferencias pudieran ser explicadas por la metodología de diagnóstico, ya que la ecocardiografía puede sobreestimar las cifras reales de presión pulmonar en relación al cateterismo. Igualmente tampoco descartaron otras causas que pudieran condicionar aumento de presión pulmonar en estos pacientes, como la neumopatía crónica o la cardiopatía izquierda.

Otro estudio más reciente publicado en 2015, también utilizó la ecocardiografía para calcular la prevalencia de la HAP(98). En este caso, se realizó cateterismo solo en los 3 pacientes sintomáticos, que fue diagnóstico. Sobre una muestra de 374 infectados que acudían a consulta rutinaria, se describió una **prevalencia de 6,1%**, también estimada mediante ecocardiografía sin confirmación hemodinámica salvo en 3 casos.

Es destacable también a este respecto, una publicación de 2012 del grupo de trabajo de Y. Priscilla en San Francisco(99). Su objetivo fundamental fue tratar de evaluar la correlación entre los datos obtenidos por ecocardiografía y cateterismo cardiaco derecho en pacientes con HP e infección por VIH. El estudio parte de la premisa siguiente: se conoce que la estimación de la presión arterial pulmonar sistólica en ecocardiograma no es exacta en la población con HP, pero este dato no se había confirmado hasta el momento en la subpoblación de pacientes con infección por VIH. En concreto, se obtuvieron los datos de ecocardiografía y cateterismo cardiaco derecho de 76 pacientes. El estudio concluyó que la

correlación efectivamente era inexacta: la diferencia de presión estimada por ambas técnicas fue de ± 10 mmHg, casi siempre mayor en el ecocardiograma; cuanto más alta fue la presión, mayor fue el sesgo de diferencia; y hasta un tercio de los pacientes con ecocardiograma no sugestivo de HP, fue positivo para el cateterismo. En este trabajo se demostró que, el ecocardiograma sobreestima la presión pulmonar, pero también puede también ocasionar falsos negativos, lo cual es más relevante aún (pone quizá en duda la supuesta alta sensibilidad de una prueba considerada óptima para el cribado de la enfermedad).

Cabe hacer referencia también a otro trabajo del grupo malagueño publicado en 2013(100). Realizaron ecocardiograma a una cohorte de 194 pacientes infectados, en principio asintomáticos. El punto de corte utilizado para definir HAP por ecografía fue mayor que en otros trabajos (PAPs > 40 mmHg). Cinco pacientes superaron esa cifra, lo que resultó en una **prevalencia estimada de 2,6%**, según los autores, mayor que en otras series. Sin embargo, según nuestra revisión de la literatura, la cifra es mayor que las publicadas en otros estudios que ha utilizado el cateterismo, pero menor respecto a la de las series con diseño similar (solo ecocardiograma), por lo que posiblemente hayan perdido casos al elevar el punto de corte de presión sistólica pulmonar. Solo lograron evidenciar asociación significativa entre la presencia de HAP y la mayor edad, así como el tiempo más largo con TARGA. A diferencia de nuestra serie, los 5 diagnosticados se infectaron por vía sexual homosexual (en nuestra serie fue más frecuente la transmisión vía ADVP). En 2014, se publicó otro estudio de prevalencia, esta vez en una cohorte de 400 enfermos, y en esta ocasión con un punto de corte menor en el ecocardiograma: PAPs ≥ 36 mmHg(101). Estimaron una **prevalencia de 5,5%**, mayor, como era esperable, pero de nuevo sin llegar a realizar el cateterismo cardiaco derecho para el diagnóstico. En esta publicación se logró demostrar asociación significativa entre el uso de tenofovir y la menor prevalencia de HAP

(en el mismo sentido la emtricitabina pero no llegó a la significación estadística y, en sentido contrario, la lamivudina cuyo uso se asoció con mayor frecuencia de HAP).

Existen amplias revisiones de la literatura publicada también en otros países con alta prevalencia de infección por VIH como son los del continente africano(19). Una revisión sistemática reciente recogió los resultados de 3 estudios (Sudáfrica, Tanzania y Camerún). Los 3 estudios incluidos tras el algoritmo de selección (de entre 121 trabajos), utilizaron como criterio de inclusión de los pacientes que tuvieran clínica cardiorrespiratoria. Todos los diagnósticos se basaron de nuevo en el ecocardiograma en los 3 estudios. Reportan una cifra total de **prevalencia por ecografía de 14%**. A pesar del importante esfuerzo científico, quedan de manifiesto las limitaciones: metaanálisis con recortado número de trabajos, diagnóstico por ecocardiografía, etc.

En nuestro estudio, la estimación de la prevalencia de HP se realizó como ya se ha señalado utilizando el diagnóstico por **cateterismo cardiaco derecho** (presión arterial pulmonar media > 25 mmHg). Los datos que hemos ofrecido debieran interpretarse desde diferentes enfoques, como se recoge en el apartado de resultados: en el grupo nuclear (“HTP-VIH”) fue de **0,50%** (N=400); en el pequeño grupo de ecocardiograma directo (“SOLO-ECO”) de **6,06%** (N=33); y en el grupo total de pacientes que se realizaron el ecocardiograma fue de **2,29%** (N= 87, incluimos en este cálculo los enfermos de ambos grupos que se realizaron el ecocardiograma). Se calcularon estas prevalencias, sabiendo que, durante el desarrollo del algoritmo diagnóstico que compone el protocolo (escalonado o en serie, no en batería o paralelo), pudieron perderse falsos negativos, por lo que, en cualquier caso, las cifras pudieran estar infraestimadas.

Es importante señalar que para obtener un cálculo de la estimación real de la carga de enfermedad (HP) en cualquier cohorte de pacientes, habría que realizar a todos ellos cateterismo cardiaco derecho, lo cual no sería factible ni tampoco ético. Asimismo, la única

manera de responder a la pregunta de si el ecocardiograma es una prueba totalmente fiable como cribado, sería realizar cateterismo cardiaco a todos los pacientes, incluyendo aquellos con ecocardiograma no sugestivo de enfermedad. Esta sería la única manera de validar este test de cribado en el contexto exacto de una población concreta, en nuestro caso, los infectados por VIH.

En la discusión comparativa acerca de nuestro resultado de prevalencia respecto a otras series, es fundamental conocer dos aspectos clave de los estudios: cuáles son los criterios de selección de la población de pacientes y cuál es la definición de caso o enfermedad. En nuestro estudio se utilizó un algoritmo diagnóstico que obligaba a pasar a los pacientes por tres escalones de decisiones clínicas o pruebas diagnósticas, lo cual hace este criterio de selección más restrictivo que el protocolo seguido en otros trabajos en los que se realizó ecocardiograma directo a una población de pacientes que acudieron sucesivamente a consulta. Respecto a la definición de enfermedad, el criterio utilizado fue la cifra diagnóstica de **presión arterial pulmonar media** obtenida por **cateterismo cardiaco derecho (PAPM > 25 mmHg)**, por lo que no puede ser comparada nuestra prevalencia con la de otros estudios, que han utilizado la **presión arterial pulmonar sistólica** medida por **ecocardiograma (PAPS > 36 mmHg)**.

La **prevalencia** de HP en los pacientes con infección por VIH que se recoge en el trabajo de Sitbon, que es hasta la fecha el que recoge la cohorte más larga diagnosticada por cateterismo cardiaco, es del **0,46%**. Esta cifra es muy similar a la que se estimaba en la literatura (**0,5%**) antes de la aparición de la terapia antirretroviral (TARGA)(8). Entre los años 80 y 90, no solamente cambiaron los regímenes de tratamiento, sino también los factores sociodemográficos de las diferentes cohortes, lo que pudiera explicar las oscilaciones en los datos recogidos respecto a la prevalencia en esos años en otras publicaciones como la de Pugliese y colaboradores(102). En cuanto a la definición de

enfermedad, el estudio de Speich no especifica los criterios diagnósticos utilizados, y en el caso de Pugliese, el criterio diagnóstico fue PAPS > 30 mmHg medida por ecocardiografía. En ninguno de estos estudios se utilizó el cateterismo cardíaco para confirmar los diagnósticos. A diferencia de ellos, sí se realizó cateterismo cardíaco en el trabajo aportado por Sitbon y colaboradores, lo cual supone una gran fortaleza del mismo, y un modelo que hemos querido remedar en el diseño de nuestro estudio.

Partiendo de la premisa de que no es posible comparar los datos de prevalencia de los diferentes estudios, atendiendo a las razones anteriormente señaladas (diferencias en los criterios de selección y definición de enfermedad), nuestra prevalencia de **0,50%** en el grupo principal del estudio, pudiera equipararse a la obtenida por Sitbon(9), dada la similitud en la metodología de protocolo utilizado (**0,46%**). De igual manera, la cifra de **6,6%** del grupo “SOLO-ECO”, pudiera equipararse a la obtenida en aquellos estudios de “ecocardiograma directo” como el realizado por el grupo madrileño de J L. Zamorano (**9,9%**)(97). En cuanto a la cifra estimada en los 120 pacientes en los que se realizó ecocardiografía nuestro estudio (**2,29%**), no es comparable a ninguna otra, ya que se agruparon pacientes con distintos criterios de selección: unos con ecocardiograma directo (N=33) y otros que procedían del estudio inicial y habían accedido al ecocardiograma tras someterse a los pasos diagnósticos previos que sirvieron como cribado (N=87).

6.2. Diseño del estudio

Para el diseño de nuestro estudio, nos basamos en la metodología utilizada por el grupo de O. Sitbon y colaboradores, en un estudio multicéntrico francés que publicaron en el año 2008(9), en el que sí se llega al diagnóstico mediante cateterismo derecho. Se trata de un estudio prospectivo en el que se incluyeron pacientes con infección por VIH

procedentes de 14 centros franceses. Como primera prueba de despistaje, se realizó un test clínico para disnea que consistía en clasificar los enfermos según escala NYHA modificada; aquellos enfermos con disnea significativa no explicada por otras causas presentes al inicio del estudio, eran sometidos a un ecocardiograma transtorácico. A los pacientes con ecocardiograma sugestivo de HP, se les realizó un cateterismo cardiaco derecho como prueba diagnóstica final. Es importante destacar como diferencia respecto a nuestro estudio, que en el trabajo francés no se realizaron otras pruebas complementarias para intentar dilucidar el origen de la disnea, y sí se realizaron en nuestro caso: electrocardiograma, radiografía de tórax PA y lateral, pruebas de función respiratoria con DLCO y determinación en sangre del péptido NT proBNP. Otro punto a discutir, sería el hecho de que en el trabajo de Sitbon, aquellos pacientes con diagnóstico previo de HP por cateterismo antes de iniciarse el estudio, fueron también incluidos, de tal manera que contabilizaban como casos positivos para el cálculo de la prevalencia. No así en nuestro caso, ya que nuestros datos de prevalencia fueron calculados únicamente con los pacientes diagnosticados “de novo” a través del protocolo de nuestro estudio. En el estudio francés, se incluyeron 7648 pacientes con infección por VIH; de ellos, 739 presentaron disnea significativa según la escala NYHA modificada; de estos, abandonaron el estudio 462 por cumplir criterios de exclusión o por voluntad de no continuar. Prosiguieron el estudio 277 pacientes. Dentro de este grupo, 30 de ellos ya estaban previamente diagnosticados mediante cateterismo, por lo que se realizó el ecocardiograma únicamente a 244 pacientes. Sólo 18 enfermos presentaron un ecocardiograma sugestivo de hipertensión pulmonar; todos ellos se sometieron al cateterismo cardiaco derecho y únicamente en 5 casos se confirmó la enfermedad. Por tanto, la **prevalencia** estimada según este trabajo, fue el de **0,46%**.

Nuestro estudio se inició con la inclusión de 400 pacientes con infección por VIH en el primer grupo, núcleo del protocolo (“HTP-VIH”), que contaba de tres escalones o

etapas de pruebas complementarias. El primero de ellos, como ya se ha comentado, fue un test de cribado clínico combinado para disnea, que evidenció este síntoma en 100 de los sujetos. Este grupo a priori, tenía más riesgo de padecer la enfermedad que aquellos que puntuaron negativo en el test; Sin embargo, no se realizó una validación del test, ya que no se continuó con el resto de las pruebas diagnósticas en el subgrupo de pacientes sin disnea, lo cual pudiera constituir una limitación en el diseño de este trabajo, si bien su objetivo último no era validar el test en sí mismo. Entre esos 300 pacientes que salieron del estudio por no “referir” disnea, probablemente habría casos con HP (“falsos negativos”), lo que pudiera explicar las diferencias tan importantes de prevalencia (**0,50** en “HTP-VIH” vs **6,06** “SOLO-ECO”). De los 100 pacientes con disnea, 87 se realizaron el ecocardiograma, resultando 3 de ellos sospechosos de padecer HP. Uno de ellos se perdió en el seguimiento (se negó a realizarse el cateterismo) y a los otros dos se les realizó cateterismo cardíaco, y fueron diagnosticados de HP con certeza.

Es importante destacar en este apartado que recoge aspectos relevantes del diseño, como también pudiéramos haberlo mencionado en el punto anterior en el que se discutió sobre la prevalencia, las recomendaciones del grupo de Sitbon, Humbert y Simonneau(103): en la “Era TARGA” en la que se ha incrementado sensiblemente la supervivencia de los pacientes con VIH está justificado un cribado sistemático para buscar HAP en pacientes con disnea no explicada. Esta reflexión apoya la metodología de trabajo que hemos utilizado para el desarrollo del estudio de campo de esta tesis que, además, ha beneficiado a los pacientes que han sido diagnosticados en el proceso. En esta misma publicación, los autores inciden en que: **“en todos los casos debe realizarse el cateterismo cardíaco derecho para establecer el diagnóstico definitivo de HP”**.

El objetivo de **incluir un segundo grupo de pacientes en el trabajo (“SOLO-ECO”)**, sin paso previo por el algoritmo de cribado clínico, fue tratar de buscar un diseño

similar a los trabajos previamente realizados en nuestro país, para poder obtener resultados equiparables y por tanto comparables respecto al objetivo primario de esta tesis, que es el cálculo de la prevalencia de la enfermedad. Asimismo, también pudieran tener interés comparativo los resultados obtenidos entre ambos grupos del estudio, a pesar de la diferencia tan grande en cuanto a número de sujetos y partiendo de la premisa de que son diferentes en su diseño. El segundo grupo del estudio incluyó 49 pacientes, de los cuales, sólo 33 llegaron a realizarse el ecocardiograma. De ellos, 4 presentaron datos sugestivos de HP y a todos se les realizó cateterismo. Uno resultó negativo, otro presentó cifras de presión en el límite alto de la normalidad y datos de cardiopatía isquémica y 2 se confirmaron como HP.

Respecto al algoritmo diagnóstico que incluye un test clínico de cribado para disnea, existen otras publicaciones internacionales con diseños similares(104); la mayoría lo incluyen en el estudio de los pacientes, pero no lo utilizan como prueba de despistaje (105); de forma paralela al estudio de Sitbon, en nuestro trabajo si se incluyó un test clínico de disnea, con el objetivo de seleccionar los pacientes con alto riesgo de padecer HP de entre una cohorte de enfermos en los que la frecuencia de la enfermedad estudiada es, ya de por sí, baja(9). Existen importantes trabajos multicéntricos en otras áreas de enfermedad relacionadas con la HP, como la esclerodermia, que han utilizado algoritmos similares(106).

6.3. Discusión de los hallazgos en el análisis descriptivo

6.3.1. Estudio de la disnea en la población con infección por VIH

El primer dato de interés sería el hallazgo de 100 pacientes con disnea clínicamente significativa entre un total de 400. Este dato sugiere que hasta un 25% de los pacientes con

infección por VIH ambulantes, pueden presentar enfermedad cardiorrespiratoria que no llega a diagnosticarse hasta que los síntomas son moderados o graves, por tanto, en estadios avanzados. De esta observación pudiera derivarse la importancia de incidir en la anamnesis dirigida al aparato cardiovascular y respiratorio de los pacientes infectados. En cuanto a la etiología de esta disnea, y a pesar de contar únicamente con 45 estudios de pruebas de función respiratoria, la prevalencia de EPOC fue baja respecto a lo esperable en este colectivo, ya que sólo 7 pacientes de 45, presentaron datos de obstrucción no reversible en la espirometría. Este dato sugiere la importancia de afinar en el diagnóstico de la patología subyacente en estos pacientes, ya que en muchos de ellos se presupone una enfermedad pulmonar obstructiva crónica (dada la alta prevalencia de tabaquismo: 37,3% activo y 20,2% de exfumadores) que no se confirma y no justifica por tanto la aparición de síntomas respiratorios. Asimismo, el hecho de objetivar 17 pacientes con disminución de la DLCO invita a ampliar el estudio del sistema respiratorio en este colectivo. De los 100 pacientes con disnea, todos ellos se realizaron una RX de tórax, y sólo en el 27% de los casos fue estrictamente normal. El hallazgo de signos radiológicos de EPOC hasta en 30% de ellos, difiere notablemente de los resultados evidenciados de las pruebas funcionales, por lo que sería de nuevo interesante ahondar en las posibles causas de alteración radiológica en estos pacientes.

Las revisiones publicadas en los últimos años señalan que, las causas no infecciosas más prevalentes de patología respiratoria en los infectados por VIH en la era TARGA son el EPOC, el cáncer de pulmón y la HAP(107). Además, el riesgo de padecer estas enfermedades es mayor en este colectivo que en la población general. Una revisión publicada en 2012 por nuestro grupo de trabajo discute los aspectos más novedosos en patología respiratoria en pacientes infectados por VIH(108). En cuanto al EPOC, la etiopatogenia de su desarrollo en la infección VIH no está clara(109). Se atribuye principalmente al hábito tabáquico, el consumo de marihuana y el uso de drogas por vía

parenteral. La mayor susceptibilidad a las infecciones y colonizaciones pueden acentuar ese daño estructural potenciado por el tabaco. La neumonía y la colonización por *P. jirovecii* se han relacionado también con el desarrollo acelerado de enfisema(110). La propia infección por VIH se asocia a alveolitis linfocítica, con un aumento de los linfocitos CD8+. En modelos animales se ha observado que los linfocitos CD8+ secretan IFN-gamma y favorecen el desarrollo de enfisema(111). A pesar de ser una patología más frecuente en los pacientes VIH que en la población general, incluso en los infectados no fumadores(108), existen otras series que recogen datos de prevalencia real de EPOC altas pero, al igual que en nuestro caso, una prevalencia mayor aún de alteraciones en la difusión(112).

Un resultado ciertamente curioso es el hallazgo de valores relativamente bajos de péptido NT-proBNP. Se realizó esta determinación en 97 de los 100 pacientes sintomáticos, obteniendo un valor máximo de 750 pg/ml, con una media de 85,61 pg/ml y una desviación estándar de 125,18 pg/ml. Para lo descrito en la literatura en los pacientes con HP, resultaron valores bajos, si entendemos que el origen de la disnea reside en la distensión ventricular cardiaca. También resultan valores poco elevados en relación al alto porcentaje de pacientes que presentaban datos de cardiopatía derecha o izquierda en nuestros estudio. En el subgrupo de pacientes con HP posible estimada por ecocardiografía, sólo dos pacientes presentaron valores por encima de 400 pg/ml. Uno de ellos resultó positivo en el cateterismo cardiaco, y el otro fue el que se perdió en el seguimiento. Los otros 3 pacientes con diagnóstico de certeza por cateterismo, presentaron valores por encima de 100 pg/ml pero por debajo de 300 pg/ml; Este hecho abre la posibilidad de estudiar el valor de la determinación de este péptido como marcador de daño cardiaco en la población concreta de pacientes con infección por VIH; posiblemente pudiera ser de interés en el seguimiento como predictor de empeoramiento de la enfermedad, como se utiliza en otros grupos de pacientes con HP, pero no así como marcador de diagnóstico precoz de HP en los infectados por VIH como sí se preconiza en

otros grupos de riesgo como la Esclerosis Sistémica(113). No obstante, nuestra serie cuenta con un número pequeño de pacientes, por lo que es difícil emitir recomendaciones a este respecto.

6.3.2. Estudio de los hallazgos en la ecocardiografía

Se trata de una de las pruebas más relevantes del trabajo. Se realizó un ecocardiograma a 87 pacientes del primer grupo (sujetos sintomáticos para disnea) y a 33 del segundo (sin previo test de cribado clínico): un total de 120 estudios. Se siguieron de forma estricta los protocolos previamente diseñados y establecidos en todas las exploraciones. En ambos grupos se obtuvieron hallazgos patológicos en un alto porcentaje de pacientes. Así, en el grupo de pacientes sintomáticos (grupo “HTP-VIH”), un 3,4 % presentó hallazgos sugestivos de HP definidos fundamentalmente por la estimación de una presión arterial pulmonar sistólica ≥ 35 mmHg. Hasta en un 40,2% de los casos se objetivaron datos de cardiopatía estructural derecha (un 28,7% hipertrofia ventricular derecha). El 43,7% tenía datos compatibles con cardiopatía ventricular izquierda, entre los que se incluyeron un 8% con disfunción sistólica (DS), un 18,6% con disfunción diastólica (DD) y un 20,2% con hipertrofia ventricular izquierda (HVI). Por tanto, casi la mitad de los pacientes con disnea significativa presentaban datos ecocardiográficos de cardiopatía estructural, lo que supone un porcentaje muy alto de afectación cardiaca que podía no haber sido advertida en estos pacientes ambulantes de no haberse realizado este estudio. De forma paralela, el grupo de pacientes con ecocardiograma realizado de forma directa (grupo “SOLO-ECO”), en los que no se conocía si presentaban o no algún síntoma sugestivo de enfermedad cardiorrespiratoria, los resultados de la prueba fueron también muy llamativos. El 12,1% presentó datos de HP, el 45,5 % de cardiopatía estructural derecha y el 39,4% de cardiopatía estructural izquierda (0% DS; 33,3% DD; 15,6% HVI).

Nuevamente unos porcentajes llamativos, en un colectivo de pacientes en los que la prevalencia de enfermedad cardíaca estructural, así como de HP no está suficientemente estudiada en nuestro país. De hecho, si se analizan los datos globalmente, un 90% del total de los pacientes que se sometieron a la realización del ecocardiograma presentaron alguna anomalía estructural (108 enfermos), lo que implica que sólo el 10% de los pacientes mostró un ecocardiograma estrictamente normal.

Existen series publicadas de otros países que han estudiado también la afectación cardíaca de estos pacientes mediante ecocardiografía. Uno de ellos fue publicado en el año 2012 por un grupo de investigadores americanos(114); se trata de un estudio multicéntrico prospectivo observacional de una cohorte de 656 pacientes con infección por VIH seguidos durante dos años a los que se realizó un ecocardiograma que valoró datos de HP y cardiopatía izquierda. En esta cohorte se encontró un 23% de HP, 18% de disfunción sistólica, 26% de disfunción diastólica y 6% de HVI. Entre las conclusiones, corroboran que la prevalencia subclínica cardíaca funcional y estructural en los pacientes con infección por VIH es superior a la esperable por edad. Llama la atención la cifra de HP encontrada, muy superior a la del resto de series, más aún dado que utilizan los mismos parámetros ecocardiográficos que en los demás estudios que se han comentado. Ciertamente, que el número de pacientes incluidos fue muy elevado.

También grupos españoles han trabajado en este sentido. Una publicación del año 2013 del grupo malagueño, recoge los resultados de prevalencia de cardiopatía estructural y HP en una serie de 196 pacientes infectados asintomáticos(115). Reportan los siguientes datos: 2,6% de HP, 1% de disfunción sistólica de VI, 19,9% de disfunción diastólica de VI y 28,6% de HVI.

Existe un trabajo interesante en este sentido pero que evalúa la función biventricular mediante resonancia magnética cardíaca (RMC). Un grupo constituido por

investigadores italianos, americanos y españoles realizaron RMC a 27 pacientes con HAP por infección por VIH y a otros 115 enfermos con HAP de otras etiologías(116). Concluyen tras revisar los resultados que los pacientes con HAP-VIH tiene mayor prevalencia de disfunción ventricular y también que la disfunción es más severa que en pacientes con HAP por otras causas.

La cuestión que se plantea tras la obtención de estos sorprendentes hallazgos es si estaría indicada la realización de un ecocardiograma y/o resonancia a todo paciente con diagnóstico de infección por VIH, y si sería rentable realizarlo de forma directa o previo test clínico de disnea. No únicamente para tratar de buscar la existencia posible de HP, sino también datos de cardiopatía estructural. Y por otra parte, si el diagnóstico de esta cardiopatía estructural oligosintomática o subclínica pudiera condicionar un cambio en el manejo en la práctica clínica habitual. El Registro Nacional Francés de HP(56), ha estandarizado el diagnóstico de la enfermedad mediante la aplicación de un algoritmo que incluye una valoración de la disnea subjetiva seguida por la ecocardiografía y el cateterismo cardíaco derecho. Existen incluso otras publicaciones que se atreven por el contrario a no recomendar el ecocardiograma como cribado en pacientes VIH asintomáticos(117). En este caso se realizó la prueba a 220 enfermos y solo se evidenció una prevalencia ecocardiográfica de HP del 0,45%. En los casos con elevaciones ligeras de la PAPs, se atribuyó a cardiopatía izquierda, más concretamente a disfunción diastólica, y no se modificaron estos valores en un ecocardiograma repetido a los 2 años del primero. En nuestro caso, no conocemos ningún trabajo publicado en España hasta la fecha con suficiente evidencia para recomendar o no estas directrices en la práctica clínica habitual en la población de pacientes con infección por VIH.

6.3.3. Estudio de los hallazgos en el cateterismo cardiaco derecho y su correlación con el ecocardiograma

El cateterismo cardiaco derecho es la prueba diagnóstica de certeza para diagnosticar la enfermedad, como ya se ha señalado. Se realizó la exploración invasiva a 6 de los 7 pacientes con datos sugestivos de HP. En 2 de ellos se descartó la presencia de HP, pero en uno de estos dos casos se realizó también una coronariografía en la que se objetivó la existencia de enfermedad coronaria con una lesión moderada en la arteria coronaria descendente anterior, lo que obligó a continuar el estudio cardiológico del paciente.

De los cuatro casos que resultaron positivos: uno presentó cifras compatibles con HP ligera (PAP media = 35 mmHg) y otro moderada (PAP media = 36 mmHg). Dos de ellos mostraron cifras de presión llamativamente altas, compatibles con HP severa (PAP media = 45 mmHg y 55 mmHg). En uno de ellos el test vasodilatador resultó ser positivo, dato que podría condicionar a priori una supuesta mejor respuesta al tratamiento y por tanto, mejor pronóstico.

En todos los casos, se realizó cuidadosamente la medición de la presión capilar pulmonar (PCP), ya que se trataba el parámetro que ayuda a distinguir el origen precapilar (grupos 1, 3, 4 y 5 de la clasificación de Niza(15)) o postcapilar de la HP (grupo 2 de dicha clasificación), es decir, aclara si la elevación de la PAP se debe a elevación de resistencias vasculares pulmonares (PCP normal) o si se trata de hipertensión venosa pulmonar (PCP elevada). Puede decirse que de una PCP > 15 mmHg excluye HP precapilar. En los cuatro casos diagnosticados de HP, ninguna de las mediciones de este parámetro superó los 10 mmHg, por lo que puede afirmarse que no corresponden a casos de HP secundaria a cardiopatía izquierda, ya que además no estaban recibiendo tratamiento diurético. En caso de haber registrado alguna PCP > 15 mmHg, habría sido obligada la realización de un

cateterismo cardiaco izquierdo para la determinación de la presión telediastólica de ventrículo izquierdo para valorar la posible existencia de disfunción sistólica del VI, valvulopatía mitral o aórtica o insuficiencia cardiaca por disfunción diastólica del VI (fracción de eyección normal o conservada).

En relación a este punto, es interesante destacar los resultados ecocardiográficos que presentaron estos pacientes previamente la realización del cateterismo. En los 4 casos se observaron datos de cardiopatía estructural: en todos ellos existieron datos sugestivos de cardiopatía estructural derecha, pero en tres de los casos existían también datos de cardiopatía izquierda. Curiosamente, el único de los 4 pacientes que no presentó datos de cardiopatía izquierda fue aquel con cifras más altas y llamativas de presión sistólica y diastólica en la arteria pulmonar.

6.3.4. Estudio descriptivo de los pacientes con HP confirmada por cateterismo y posible etiología de la HP.

Fueron 4 los pacientes con infección por VIH y ecocardiograma sugestivo, los que fueron diagnosticados con certeza de HP mediante el cateterismo cardiaco derecho. Dos de ellos procedían del estudio nuclear “VIH-HTP” y otros dos del estudio “SOLO-ECO”, es decir, en estos dos últimos sujetos no se conocía a priori si presentaba clínica compatible con la enfermedad. Dos fueron mujeres y dos varones, con una media de edad de 40 años.

Respecto a los factores clásicos de riesgo vascular hay que destacar que ninguno de ellos superaba los 55 años. Los dos varones presentaron sobrepeso y eran fumadores; una de las mujeres era exfumadora y la otra nunca había fumado, y las dos tenían un IMC normal. Ninguno tenía hipertensión ni diabetes, pero la mujer exfumadora mostró una analítica con dislipemia mixta con elevación de LDL-colesterol y triglicéridos.

Los dos varones tuvieron también cifras altas de triglicéridos (>150 mg/dl). Ninguno de los cuatro pacientes tenía enfermedad vascular establecida (insuficiencia cardíaca, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, ictus o insuficiencia renal crónica).

La baja prevalencia de factores clásicos de riesgo vascular así como de evento o enfermedad vascular establecida en estos pacientes, pudiera explicarse fundamentalmente con su edad, ya que ninguno de ellos era mayor de 55 años. La excepción sería el hábito tabáquico, práctica ampliamente extendida en este colectivo de enfermos. Respecto a la dislipemia, está descrito que aquellos pacientes bajo tratamiento con inhibidores de la proteasa como parte de la terapia antirretroviral, presentan con mayor frecuencia síndrome metabólico y más concretamente dislipemia, por lo que se recomienda el uso de estatinas, siempre condicionado por la precaución de valorar cuidadosamente las interacciones(118). También merece ser mencionada la presencia de sobrepeso (dos de los cuatro pacientes en este grupo) que se correlaciona con la evidenciada en el estudio descriptivo del total de la cohorte (en el grupo “HTP-VIH” 31,6% de pacientes con sobrepeso y 5,7% de pacientes con obesidad; el grupo “SOLO-ECO” 22,4% de pacientes con sobrepeso y 10,2% de pacientes con obesidad). En el trabajo observacional prospectivo en el año 2011 previamente mencionado, (cohorte de 656 pacientes con infección por VIH procedentes centros de distintos estados americanos), se recogieron los factores de riesgo vascular para tratar de correlacionarlos con los hallazgos subclínicos estructurales evidenciados en la ecografía cardíaca. El análisis multivariante mostró asociación estadísticamente significativa entre un IMC aumentado (> 25 Kg/cm²) y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda de la prueba de imagen(114). Asimismo, varias publicaciones recomiendan prestar especial atención a patrones o comorbilidades concretas como la obesidad en los pacientes con infección por VIH en la “era TARGA”, incluso invitan a que se refleje en las guías clínicas, ya que se ha demostrado su influencia en el pronóstico a largo plazo de estos enfermos(119).

En cuanto a los factores relacionados con infección por VIH, los hallazgos más relevantes fueron los siguientes: la forma de transmisión del virus fue en todos los casos, mediada por la práctica de adicción a drogas vía parenteral, salvo en uno de ellos en el que se transmitió vía sexual heterosexual. De hecho, en el caso de estos pacientes adictos, existía coinfección por el virus de hepatitis C, no así en el caso secundario a transmisión vía sexual. Ninguno de ellos fue positivo para el virus de hepatitis B. Los CD4 totales fueron en todos los casos > 200 , pero dos de los pacientes presentaron carga viral detectable en sangre. Los cuatro pacientes se clasificaron en “estadio SIDA”, dos de ellos clasificados como A3 y dos de ellos como C3 (según la clasificación CDC). Todos los pacientes estaban bajo tratamiento antirretroviral (TARGA) en el momento en que fueron incluidos en el estudio, con diferentes regímenes farmacológicos.

En lo relativo al estudio de disnea, éste solo se realizó en 2 de los enfermos, ambos varones, ya que las 2 mujeres procedían del grupo de ecocardiograma directo. Uno de estos pacientes se encontraba en clase funcional III y el otro en clase funcional IV de la NYHA, es decir, ambos en estadios avanzados. Ambos presentaron datos compatibles con bloqueo de rama derecha en el electrocardiograma de doce derivaciones, sin otras alteraciones ni arritmias. La determinación del biomarcador biológico NT proBNP, no mostró resultados relevantes en ninguno de los casos, ya que sólo una de las mujeres con HP presentó unos niveles superiores a 400 pg/ml (469 pg/ml). A los 2 pacientes a los que se realizó el estudio de disnea, se les solicitó una radiografía simple pósterio anterior y lateral de tórax; en ambos casos se evidenció un signo indirecto de dilatación de la arteria pulmonar central como es un diámetro aumentado de la arteria pulmonar lobar inferior derecha, en ambos casos, por encima de 17 mm (sin embargo, hay que señalar que este dato no se confirmó en el ecocardiograma). A los 4 pacientes se les realizaron las pruebas de función respiratoria, y ninguno de ellos fue diagnosticado de EPOC ya que ninguno presentó un índice de Tiffenau menor de 70% del teórico. Dos de estos pacientes

presentaron una DLCO gravemente disminuida, que no corrigió por el volumen alveolar, lo que apoyaba la sospecha de daño vascular. Fueron esos 2 pacientes quienes recorrieron menor distancia en el test de la marcha de los 6 minutos. Como datos destacables del ecocardiograma realizado a los 4 pacientes diremos que: ninguno de ellos presentó derrame pericárdico. Todos presentaron datos de cardiopatía estructural: tres de ellos cardiopatía izquierda a expensas de alteración de la relajación ventricular, con fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada y sin hipertrofia ventricular. Todos presentaron datos de cardiopatía estructural derecha con fracción de acortamiento disminuida, 3 de ellos además con datos de hipertrofia ventricular derecha y TEI aumentado, pero sólo 1 con TAPSE < 15. En los 4 casos se evidenció insuficiencia tricuspídea (en uno de ellos moderada) que permitió estimar la presión sistólica de la arteria pulmonar (100, 57, 60 y 64 mmHg respectivamente). Se midió un dato indirecto que apoyaba la sospecha de HP: el tiempo de aceleración del flujo en la arteria pulmonar, que fue menor de 0,08 segundos en los cuatro casos (no así en el paciente que presentó un cateterismo cardiaco derecho normal ni tampoco en el paciente que se perdió en seguimiento). Sólo 1 de los 4 pacientes recorrió una distancia menor a 332 metros en el test de la marcha de los 6 minutos lo que, a priori, pudiera sugerir peor pronóstico vital(120). La gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión, mostró en 1 de los 4 casos datos sugestivos de tromboembolismo pulmonar crónico; sin embargo, tras la realización del angio-TC torácico, en ninguno de los 4 pacientes se evidenciaron datos de embolia pulmonar. El paciente con gammagrafía pulmonar de ventilación-perfusión sugestiva de enfermedad tromboembólica crónica, no había presentado ningún episodio clínicamente compatible con tromboembolismo pulmonar agudo previo. Respecto al estudio diagnóstico, en el estudio de pacientes con HP de etiología no aclarada, se recomienda como prueba inicial para descartar HP tromboembólica la gammagrafía pulmonar, ya que su sensibilidad es mayor que la de la TC pulmonar.(121) De hecho, las recomendaciones vigentes indican la realización de la

gammagrafía como primera prueba, pudiendo descartarse hipertensión pulmonar de origen tromboembólico si ésta resulta negativa. En el algoritmo propuesto, se recomienda realizar la AngioTC pulmonar en casos de evidenciarse defectos de perfusión en la gammagrafía, con el objetivo de confirmar el diagnóstico.(122) Asimismo, en caso de confirmarse el diagnóstico, sería obligada la realización de una arteriografía pulmonar para sentar la indicación quirúrgica, es decir, que los hallazgos de la TC no se consideran suficientes para descartar la operabilidad (se trata de un tipo de HP potencialmente curable con cirugía). En el caso de nuestro paciente con gammagrafía positiva, la TAC no mostró datos compatibles con tromboembolismo. Sin embargo, en este caso no puede descartarse del todo la presencia de enfermedad embólica crónica o incluso de microembolismos sépticos por consumo de drogas vía parenteral.

Una vez realizada la batería de pruebas complementarias, pudieron descartarse las siguientes etiologías dados los hallazgos en las mismas:

- Ninguno de los pacientes tenía datos de **cardiopatía izquierda** suficientes, ya que presentaron FEVI normal, sin hipertrofia ventricular izquierda, y en los tres pacientes con datos de alteración de la relajación con disfunción diastólica, en ningún caso la E/E' media superó el valor de 13.
- En cuanto a una posible **enfermedad respiratoria**, ninguno de los enfermos presentó una espirometría compatible con enfermedad pulmonar obstructiva crónica ni datos de enfermedad pulmonar intersticial funcionales ni de imagen.
- La AngioTC pulmonar descartó en tres casos el origen **Tromboembólico** pero no pudo descartarse del todo en el caso del

paciente con defectos de ventilación/perfusión en el cual se pudieran justificar por sus hábitos de drogadicción.

Por tanto, los cuatro pacientes se incluirían en el grupo 1 de la clasificación de Dana Point modificada en Niza, (Francia, 2013) (123). Ninguno de los pacientes había presentado infestación por *Schistosoma*, ninguno tenía una enfermedad cardíaca congénita ni tampoco presentaban datos clínicos ni analíticos sugestivos o compatibles con enfermedad del tejido conectivo. A pesar de que tres de ellos presentaban coinfección por el VHC, ninguno de ellos mostró datos de hipertensión portal (en una ecografía abdominal hepática de control que sus clínicos habituales les realizaban anualmente).

No se solicitó el estudio genético para descartar HP hereditaria, ni tampoco se les clasificó como posible HP idiopática, ya que se trata de diagnósticos de exclusión y que se contemplaban otras posibilidades más plausibles. La única etiología alternativa a la propia infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, era la historia previa de consumo de sustancias tóxicas en tres de los cuatro pacientes. A este respecto hay que destacar que ninguno de los pacientes había consumido antidepresivos, quimioterápicos, anticonceptivos orales, hormonas, sustancias adelgazantes ni de herbolario, así como tampoco drogas como anfetaminas ni cocaína. En los tres casos de consumo tóxico se trataba de heroína parenteral, sustancia que clásicamente se ha relacionado con más frecuencia a cuadros de arritmias cardíacas, disfunción ventricular izquierda y edema pulmonar no cardiogénico, más que con el desarrollo de HP.(124)

Como resultado del estudio realizado, pudiera concluirse que la etiología de la HP en los cuatro pacientes con cateterismo cardíaco derecho compatible, es atribuible a la infección por el VIH, sin poder descartar del todo un potencial papel

de los tóxicos vía parenteral en los casos ADVP, especialmente en el enfermo con defectos en la gammagrafía.

Una serie de 18 enfermos con HP e infección por VIH publicada por el grupo de trabajo del Hospital 12 de Octubre, analiza las diferentes etiologías(125). Concluye que en su caso, más de la mitad de los pacientes presentaban otro factor añadido a la propia infección por el virus para desarrollar la vasculopatía pulmonar: defecto septal auricular en 3 casos, una esplenectomía y hasta en 6 casos hipertensión portal. En otras series internacionales es también la enfermedad hepática la principal causa asociada en la etiopatogenia(126). El grupo madrileño señal en su publicación que la etiología tromboembólica, aunque rara, también se ha reportado en algunos casos como co-factor causante de HP.

6.4. Estudio analítico: asociación entre variables.

6.4.1. Cardiopatía estructural izquierda

En nuestro estudio, no se logró demostrar ninguna asociación estadísticamente significativa entre la presencia de datos de cardiopatía estructural izquierda en el ecocardiograma y los parámetros relativos a la infección por el VIH, el estado inmunológico o el tratamiento antirretroviral, así como tampoco con la existencia de factores clásicos de riesgo vascular.

En el trabajo ya mencionado de Mondy KE y cols (114), se recoge una hipótesis etiopatogénica en la que los autores sugieren que la propia infección viral o la exposición al tratamiento TARGA pudieran acelerar los cambios morfológicos cardíacos que típicamente

aparecen con el envejecimiento en respuesta a los efectos de los factores de riesgo clásicos o tradicionales, pero reconocen que se requieren estudios mejor diseñados para afianzar estas afirmaciones. Los resultados de este trabajo, mostraron asociación estadísticamente significativa entre la presencia de **disfunción sistólica** y: sexo masculino, tabaquismo activo y coinfección por el VHC; asimismo, revelaron asociación significativa entre **disfunción diastólica** y diagnóstico de hipertensión, CD4 descendidos y niveles altos de glucemia. Encontraron también asociación entre **hipertrofia ventricular izquierda** y: sexo femenino, hipertensión, diabetes, IMC elevado, CD4 disminuidos, uso de abacavir y con infección por VHC. Hay que recordar que se trata de un estudio americano, prospectivo y multicéntrico que incluyó 656 pacientes infectados y que a todos ellos se les realizó el ecocardiograma (en nuestro caso sólo a 120 pacientes en los que los factores de riesgo más prevalentes fueron el tabaquismo, la dislipemia y el IMC elevado).

Clásicamente se ha relacionado la hipertrofia ventricular izquierda como consecuencia del remodelado concéntrico del ventrículo, con factores de riesgo vascular modificables, fundamentalmente con la **hipertensión arterial**. Recientes estudios correlacionan además estos hallazgos, con la **obesidad**, siendo este último un factor independiente y sinérgico con el efecto de la hipertensión.(127) En nuestra cohorte de pacientes con ecocardiograma realizado, sólo 19,2 % eran hipertensos y sólo un 10,8 % eran obesos. La baja prevalencia de estos dos factores de riesgo vascular en una población joven, pudiera explicar la falta de significación estadística en su relación con los hallazgos de la ecografía. Sin embargo, la alta prevalencia evidenciada de enfermedad estructural del corazón izquierdo, no explicada por la presencia de estos factores clásicos (a pesar de la elevada prevalencia de otros como la dislipemia) ni tampoco por los que se correlacionan directamente con la enfermedad viral, plantea la duda de si este hecho puede explicarse por

la limitación del número de casos o por la ausencia otros factores que pudieran estar implicados y no han sido estudiados.

Hay que destacar que la prevalencia de hipertensión arterial descrita en otras series de pacientes con infección por VIH no es tampoco mayor que la de la población general. De hecho, un reciente metaanálisis (que recoge los resultados de 52 publicaciones en la población de África Subsahariana) mostró cifras de presión arterial sistólica y diastólica más bajas en pacientes infectados que en controles sanos(128).

Es conocida la alta prevalencia de **tabaquismo** en este colectivo, mayor que en la población general. Entre un 35% y un 72% de los pacientes infectados fuman, dependiendo de la población analizada(129)(130). También se conoce la importante prevalencia de alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado y de los **lípidos** de estos pacientes en relación a hábitos de vida poco saludables, la propia infección por el VIH, la coinfección por el VHC y la terapia antirretroviral. En el estudio DAD(131) la prevalencia objetivada de dislipemia fue de un 49,5%. Es esperable que estas cifras hayan ido disminuyendo con la introducción de nuevos antirretrovirales con mejor perfil metabólico; sin embargo, datos recientes de la cohorte española CoRIS muestran que la prevalencia de dislipemia continúa siendo elevada(129).

En la “era pre-TARGA”, existía una alta incidencia de disfunción ventricular izquierda fundamentalmente a expensas de la miocardiopatía dilatada que se producía en relación a la miocarditis viral, fundamentalmente en estadios SIDA(132). En los últimos años, estamos asistiendo a un cambio en el perfil del comorbilidades de los pacientes con infección por VIH, dado el aumento en la supervivencia que se ha logrado con la introducción de la terapia antirretroviral. Los estudios más recientes, que reportan una baja prevalencia de miocardiopatía dilatada en estos pacientes en comparación con la “era pre-TARGA”, demuestran sin embargo una alta prevalencia de enfermedad miocárdica

subclínica. Uno de estos trabajos, publicado en *Circulation* en el año 2013, comparó los hallazgos en resonancia magnética cardíaca de 90 pacientes con infección por VIH en tratamiento antirretroviral con los evidenciados en 39 controles sanos. Se trata del primer trabajo que arroja datos acerca de la estructura, función y metabolismo cardíacos medidos por resonancia de una cohorte infectada comparada con sujetos sanos. En él se demuestra una mayor prevalencia estadísticamente significativa de esteatosis cardíaca, fibrosis miocárdica y otras alteraciones en la función cardíaca en pacientes con infección por VIH. Los autores plantean la hipótesis de que el propio virus y el tratamiento antirretroviral pudieran jugar un papel en la aparición de depósitos lipídicos en el miocardio, ya que es conocido su efecto sobre los lípidos en sangre. Sin embargo, una de las grandes limitaciones del estudio es que es de tipo transversal observacional por lo que no pueden asignarse relaciones causales.

En cuanto la propia infección por el VIH, se conoce que la inflamación crónica y la activación inmune producen un estrés oxidativo y una disfunción endotelial que desembocan en sus estadios avanzados en un daño directo de las estructuras vasculares. Esto explicaría la consecuente aparición de enfermedad cardiovascular. Las teorías acerca del papel pro-aterosclerótico de la terapia antirretroviral, están en la actualidad en permanente discusión. De hecho, las últimas investigaciones apuntan a un mayor daño por el propio virus que al efecto del tratamiento que en sí mismo, ya que éste lograría un efecto neto beneficioso mediante el control de la inflamación crónica y la activación inmune producida por el virus. En el estudio SMART se comparó la evolución de dos grupos de pacientes infectados con diferentes estrategias terapéuticas: un grupo en el que se suspendió la terapia antirretroviral una vez alcanzada la recuperación inmune, y otro grupo de que se mantuvo el TARGA independientemente de la cifra de CD4. El grupo de pacientes en el que se discontinuó la terapia, presentó una sorprendente y no esperada

mayor incidencia de enfermedad cardiovascular en relación al grupo en el que se mantuvo el tratamiento(133).

En nuestro trabajo, no se alcanzó la significación estadística al tratar de correlacionar positiva o negativamente ningún factor asociado a la infección viral o al tratamiento antirretroviral con el hallazgo en ecocardiograma de cardiopatía estructural izquierda. No se dispone en este primer estudio de datos de resonancia magnética de todos los pacientes, aunque sí se realizó esa exploración en aquellos pacientes con diagnóstico probado de HP. Asimismo, tampoco disponemos de datos de TC coronario ni de otras exploraciones encaminadas a valorar disfunción endotelial o afectación aterosclerótica subclínica, ya que no era el objetivo del presente estudio. Sería de gran interés valorar estas posibilidades para próximas investigaciones.

6.4.2. Cardiopatía estructural derecha e hipertensión pulmonar

El mensaje más importante en este apartado es el siguiente: el hallazgo de datos de cardiopatía estructural derecha en ausencia de EPOC, enfermedad tromboembólica, valvulopatías graves o disfunción sistólica global grave que pudieran justificarlo, nos lleva a plantear si la afectación del corazón derecho pudiera reflejar un estadio previo al desarrollo de HP, y no únicamente una consecuencia, como se ha sugerido clásicamente en algunos trabajos.

A continuación, se discutirán cada una de las asociaciones concretas.

6.4.2.1. Cardiopatía derecha y carga viral detectable

Se trata de una de las asociaciones más interesantes del estudio. Según el análisis estadístico, el hecho de que el virus se mantenga replicando en sangre, se asocia a un riesgo 1,8 veces mayor de presentar datos de cardiopatía derecha en ecocardiograma respecto a aquellos pacientes que mantienen carga viral indetectable.

Estudios españoles que preceden al nuestro, como el de V. Soriano et al (97) ya encontraron asociación estadísticamente significativa entre la carga viral detectable y la existencia de anomalías estructurales cardíacas, en su caso, datos de HP. Sin embargo, a pesar de ser un estudio con un número muy importante de pacientes 392, todos ellos con ecocardiograma, no se confirmó el diagnóstico de HP por cateterismo cardíaco derecho, por lo que se trataría de un dato “estimado” y no de certeza. Varios trabajos sugieren la alta incidencia de falsos positivos en ecocardiograma respecto al cateterismo cardíaco derecho. Por tanto, los datos ofrecidos por este tipo de estudios hacen difícilmente interpretables sus resultados(3). En nuestro caso, 35 y 15 pacientes incluidos en los dos grupos del estudio respectivamente, presentaron datos ecocardiográficos de cardiopatía estructural derecha, lo que supone un total de 50 enfermos (42% de los que se realizaron la prueba).

Algunas investigaciones sugieren que el virus de la inmunodeficiencia humana no infecta de forma directa la célula endotelial ni tampoco la célula muscular lisa del vaso. Esta teoría o afirmación pudiera explicar por tanto que la aparición de la HAP no se vea relacionada directamente con la carga viral o el estado inmunológico. De esta forma podría explicarse también parcialmente porqué la terapia antirretroviral no ha logrado disminuir la prevalencia de la HAP en esta población.

El hallazgo en nuestro estudio de una relación estadísticamente significativa entre la carga viral y la presencia de cardiopatía derecha, representa un punto de partida que

creemos relevante para el futuro. Se sabe que la resonancia magnética cardíaca supera al ecocardiograma para valorar la estructura y función del ventrículo derecho. Sin embargo, la ecografía Doppler se considera suficiente para valorar los datos de cardiopatía derecha, sin necesidad de ser confirmados por otras pruebas invasoras como ocurre en el caso de la HP, que requieren de un cateterismo cardíaco. Por tanto, si la carga viral elevada se relaciona con las alteraciones estructurales de corazón derecho, sería de gran interés investigar: en aquellos pacientes sin EPOC, enfermedad tromboembólica, valvulopatía severa o disfunción sistólica global grave, que presentan datos ecocardiográficos de alteración estructural cardíaca derecha, la presencia de una posible HP (medida por cateterismo) no evidenciada en el ecocardiograma (ya se ha señalado que también existen falsos negativos en esta prueba).

La mayoría de los casos reportados en la literatura de pacientes con infección por VIH y HAP, fallecen por esta causa cardiovascular y no por otras comorbilidades asociadas a la infección viral. También es conocido que la media de tiempo hasta el fallecimiento en estos enfermos es de 1 año tras del diagnóstico de la HAP(3). Estos datos corroboran la afirmación de que esta enfermedad se diagnostica en estadios avanzados, y por tanto, posiblemente ya con afectación del ventrículo derecho, que es la causa última de la muerte en estos enfermos.

6.4.2.2. Cardiopatía derecha y ADVP. Posible papel del VHC

Según nuestros resultados la condición de ser ADVP como práctica o grupo de riesgo de transmisión del VIH, implica un riesgo 1,64 veces mayor de presentar datos de cardiopatía derecha en el ecocardiograma respecto a otros grupos en formas de transmisión del virus.

La mayor parte de los estudios publicados recogen que la HP es más prevalente en los pacientes con infección por VIH de sexo masculino y que han contraído la enfermedad vía ADVP o vía sexual homosexual. La aparición de HP en estos pacientes usuarios o consumidores de sustancias tóxicas se ha relacionado clásicamente con la presencia de émbolos venosos de cuerpo extraño, el uso de otras drogas como las anfetaminas y con la presencia de hipertensión portal secundaria a coinfección por los virus de la hepatitis B o C(134).

En nuestra cohorte, 50 de los 120 pacientes a los que se realizó ecocardiograma presentaron datos de cardiopatía estructural derecha. De esos 50 enfermos 27, es decir más de la mitad, eran ADVP.

De los 4 pacientes con HP confirmada, uno de ellos adquirió la infección vía sexual heterosexual y los otros 3 individuos, vía ADVP. Estos tres, presentaron además coinfección por el VHC, pero en ninguno de los casos existía hipertensión portal en la ecografía abdominal que se les había realizado dentro de los seis meses previos a su inclusión en estudio. Por tanto, la asociación de la adquisición del virus vía ADVP y la condición de coinfectado por el VHC (ambas relacionadas entre sí), aumenta la probabilidad de desarrollar HP, de forma independiente a los mecanismos de hipertensión portopulmonar. El papel que pudiera jugar la presencia de émbolos de cuerpo extraño al sistema venoso y su repercusión en la circulación derecha, es difícil de valorar a priori sin disponer de datos anatomopatológicos. Nuestro paciente con hallazgos gammagráficos sugestivos de probable TEP crónico sería caso más complejo, con varios posible co-factores etiopatogénicos: Coinfección VIH-VHC en paciente ADVP, sin hipertensión portal pero con posible componente de embolismos de cuerpo extraño.

El último punto muy interesante a discutir a este respecto sería la diferencia entre los hallazgos de nuestro estudio y lo que se afirma en la literatura y en las guías acerca del

papel de VHC en el desarrollo de HP, con o sin la participación de hipertensión portal.

Respecto al desarrollo de la denominada hipertensión portopulmonar (POPH), las últimas guías de Niza de 2013 afirman que su desarrollo es independiente de la severidad de la enfermedad hepática (123). En cuanto al pronóstico a largo plazo, sí se relaciona con la severidad de la cirrosis y, por supuesto, con la función cardíaca. También recoge en que los datos relativos a la supervivencia en esta entidad son controvertidos ya que, el pronóstico es peor (registro americano(135)) o mejor (registro francés(136)) en relación a la HP idiopática según las series. Todos los documentos y clasificaciones afirman que la aparición de HP en el seno de una enfermedad hepática depende directamente de la elevación de la presión en la circulación portal más que de la presencia de la propia enfermedad hepática subyacente. Sin embargo, Simmoneau et al, en su revisión de la clasificación de Dana Point 2009, hace referencia a un estudio multicéntrico tipo caso-control que investiga los factores relacionados con la aparición de POPH(137). En este trabajo, se identifican como factores de riesgo para desarrollar POPH, el sexo femenino y la hepatitis autoinmune. Por el contrario y sorprendentemente, la infección por VHC se presenta como asociado a un riesgo disminuido para desarrollar la enfermedad.

Se publicó un interesante artículo en 2014 que recogía los datos ecocardiográficos (sin cateterismo diagnóstico, sólo en dos casos, lo que reconocen como limitación) de una serie de 357 enfermos coinfectados VIH-VHC(138). De ellos, se excluyeron aquellos con cirrosis, FEVI < 50%, valvulopatía aórtica o mitral moderada y aquellos que iniciaron INF posteriormente al estudio de imagen. Únicamente se analizaron ecocardiogramas de 43 enfermos. Se objetivaron datos de HP y/o disfunción ventricular derecha en un 26% de los casos (aunque no tienen grupo control de mono infectados, afirman que es mayor la prevalencia de HAP en coinfectados, comparando con otras series). Concluyen además que

el tratamiento con INF- α aumenta el riesgo, no así otros fármacos como la ribavirina. Es uno de los estudios más amplios realizados en coinfectados que excluyen pacientes con enfermedad hepática como tal.

El presente trabajo, a pesar de sus limitaciones, arroja datos que también apoyan la teoría del VHC como factor de riesgo para desarrollar HAP. En nuestro caso se evidenció asociación positiva entre la infección por VHC y la cardiopatía derecha, aunque no se llegó a alcanzar la significación estadística, con una $p=0,095$. El RR calculado fue de 1,5 con un IC entre 0,96 - 2,32.

La manera en que la infección viral desemboca en el desarrollo de la vasculopatía pulmonar aún no está del todo aclarada. Existen varias hipótesis a este respecto: se ha propuesto que la infección crónica viral induce una reacción de hipersensibilidad tipo III en la que se depositan inmunocomplejos y se produce una vasculitis(139). La mayor parte de los que han investigado estas teorías concluyen que el VHC actúa como un “hit” añadido al efecto tóxico de las drogas inyectadas y el papel del propio VIH, actuando de forma sinérgica en el daño de la vasculatura pulmonar(140).

Respecto al papel del INF- α , el grupo francés recogió pacientes en tratamiento por distintas indicaciones desde el año 1998 hasta 2012: 53 pacientes de los cuales 48 eran VHC y, de estos, el 56% eran coinfectados por VIH. En este caso sí tenían cateterismo cardíaco derecho como método diagnóstico de HAP. La metodología de selección de los enfermos fue, del Registro Nacional Francés de pacientes con HAP confirmada, seleccionar aquellos bajo tratamiento con IFN- α . Señalan que hasta 2/3 de la población con HAP, desarrolló la enfermedad en los primeros 3 años de tratamiento con INF. Además, en aquellos casos que suspendieron el fármaco, mejoraron los parámetros hemodinámicos y clínicos. Sugieren por tanto que el tratamiento con INF pudiera actuar como desencadenante en

pacientes con predisposición a desarrollar HAP por otras condiciones o comorbilidades(141). El mismo grupo de trabajo hace una revisión extensa de la literatura que publica en 2016 y corrobora las mismas conclusiones de su estudio previo(142).

Existen algunas series de casos aislados publicados de empeoramiento de pacientes con HAP y VHC al tratar con otros fármacos como el sofosbuvir(143). No hay suficiente información disponible como para emitir hipótesis ni recomendaciones en este sentido.

Tres de nuestros 4 enfermos con HAP confirmada eran coinfectados VHC-VIH. De ellos, únicamente uno había estado bajo tratamiento con INF regular (+ rivabirina) durante 1 año, sin respuesta, pero 5 años antes de su inclusión en el estudio (4 años tras el diagnóstico de HAP, se logró la respuesta para el VHC con viekirax + exviera + rivabirina). Los otros dos enfermos nunca se trataron con INF. Los fármacos contra el VHC que fueron elegidos, en los dos casos posteriormente al diagnóstico de la HAP, fueron: sofusovir + rivabirina en un paciente y sofusovir + daclatasvir en el otro, y en ambos se alcanzó respuesta viral sostenida. Por tanto, no se puede afirmar que el INF ni ningún otro antiviral contra el VHC haya tenido un papel precipitante ni tampoco protector en nuestros pacientes, dada la ausencia de correlación cronológica.

Tras revisar esta literatura a propósito de esta tesis, queda abierta una vía de investigación de máximo interés a este respecto, más aún en nuestro país, donde la prevalencia de pacientes que presentan coinfección por VHI y VHC es tan alta.

6.5. Limitaciones del estudio

- Tamaño muestral: En primer lugar hay que señalar que el trabajo se realizó con un número de pacientes que pudiera haber sido mayor; en la consulta de Medicina Interna en la que son seguidos los pacientes con infección por VIH había en la fecha en que se

inició el estudio un total de 2000 enfermos aproximadamente. Por tanto, el estudio de prevalencia que se ha realizado no ha sido sobre la muestra total, por dificultades evidentes de reclutamiento.

- El diseño del estudio está basado en un algoritmo que parte de un test de cribado clínico para disnea. De este modo, ningún enfermo de los incluidos que tuviera positividad para este síntoma, en grado al menos moderado, habría quedado fuera del estudio. La disnea que presentan los enfermos con HP es de medianos o grandes esfuerzos, y es poco frecuente el diagnóstico en estadios iniciales; sin embargo, la dificultad para la anamnesis en estos pacientes y la propia subjetividad de este dato, ya que se trata de un síntoma y no un signo, pudiera haber producido la pérdida de algún falso negativo en el inicio del algoritmo. Asimismo, la batería de pruebas realizadas, y la más relevante entre ellas, el ecocardiograma, también pudieran haber dejado fuera algún paciente con HP (ya se ha comentado que no es un test exacto para pacientes con VIH). Esto hace que los datos de prevalencia presentados pudieran estar infraestimados.

- No se diseñó tampoco un grupo control que pasara por las mismas pruebas diagnósticas por motivos éticos.

- Al incluir el segundo grupo de pacientes con ecocardiograma directo para equipararlo a otros trabajos con diseño similar, hace que pueda criticarse en el mismo sentido que hemos hecho líneas más arriba con los trabajos de ecocardiograma directo. Además, los resultados en este grupo no son comparables con los del estudio principal, ni es el objetivo: dos cohortes muy diferentes en tamaño y con criterios completamente distintos para realizarse el ecocardiograma. Sin embargo, los pacientes con ecocardiograma sugestivo de cada grupo, fueron después analizados de forma conjunta para extraer datos descriptivos y asociaciones, lo cual pudiera ser criticado ya que proceden de estudios diferentes.

- Por otra parte, la pérdida de pacientes sobre todo en el grupo “SOLO ECO” fue muy notable y no podemos justificarla de otro modo: los enfermos dieron su consentimiento para participar y después no acudieron a la prueba.

- No se logró realizar el número esperado de pruebas funcionales respiratorias por dificultades en la citación de los enfermos.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

1) La prevalencia de HAP medida por cateterismo cardiaco derecho estimada en el grupo nuclear del estudio (“HTP-VIH”) fue de **0,50%** (N=400). En el pequeño grupo en el que se realizó el ecocardiograma de forma directa “(SOLO-ECO)”, la prevalencia estimada fue de **6,06%** (N=33).

2) Los pacientes con diagnóstico probado de HAP fueron 4, sin diferencias en el sexo, jóvenes y sin una gran carga de factores de riesgo vascular clásicos ni enfermedad vascular establecida. La mayoría había adquirido el virus vía ADVP y presentaba coinfección con el VHC. Todos los pacientes estaban bajo tratamiento antirretroviral y se encontraban el buen control inmunológico, pero la mitad de ellos tuvieron carga viral detectable en sangre. Todos se clasificaron en estadio SIDA.

3) Se evidenció una alta prevalencia de enfermedad estructural cardiaca en los 120 pacientes sometidos al ecocardiograma: izquierda (42,5%) y derecha (41,6%). Únicamente se encontró asociación estadísticamente significativa entre la presencia de cardiopatía estructural derecha y dos condiciones: la carga viral detectable en sangre y la adquisición del virus vía ADVP.

REFERENCIAS

8. REFERENCIAS

1. Lederman MM, Sereni D, Simonneau G, Voelkel NF. Pulmonary arterial hypertension and its association with HIV infection: an overview. *AIDS*. 2008;22 Suppl 3:S1-6.
2. Jr FJP, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. HIV Outpatient Study Investigators. *N Engl J Med*. 1998;338(13):853–60.
3. Janda S, Quon BS, Swiston J. HIV and pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *HIV Med*. 2010;11(10):620–34.
4. Kim KK, Factor SM. Membranoproliferative glomerulonephritis and plexogenic pulmonary arteriopathy in a homosexual man with acquired immunodeficiency syndrome. *Hum Pathol*. 1987;18(12):1293–6.
5. Monsuez JJ, Charniot JC, Escaut L, Teicher E, Wyplosz B, Couzigou C, et al. HIV-associated vascular diseases: structural and functional changes, clinical implications. *Int J Cardiol*. 2009;133(3):293–306.
6. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endor. *Eur Respir J*. 2015;46(4):903–75.

7. Hoeper MM, Humbert M, Souza R, Idrees M, Kawut SM, Sliwa-Hahnle K, et al. A global view of pulmonary hypertension. *Lancet Respir Med*. 2016;4(4):306–22.
8. Speich R, Jenni R, Opravil M, Pfab M, Russi EW. Primary pulmonary hypertension in HIV infection. *Chest*. 1991;100(5):1268–71.
9. Sitbon O, Lascoux-Combe C, Delfraissy JF, Yeni PG, Raffi F, Zuttere D De, et al. Prevalence of HIV-related pulmonary arterial hypertension in the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(1):108–13.
10. Opravil M, Pechere M, Speich R, Joller-Jemelka HI, Jenni R, Russi EW, et al. HIV-associated primary pulmonary hypertension. A case control study. Swiss HIV Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(3):990–5.
11. Nunes H, Humbert M, Sitbon O, Morse JH, Deng Z, Knowles JA, et al. Prognostic factors for survival in human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(10):1433–9.
12. Barbera JA, Escribano P, Morales P, Gomez MA, Oribe M, Martinez A, et al. Standards of care in pulmonary hypertension. Consensus Statement of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Spanish Society of Cardiology (SEC). *Arch Bronconeumol*. 2008;44(2):87–99.
13. Opravil M, Sereni D. Natural history of HIV-associated pulmonary arterial hypertension: trends in the HAART era. *AIDS*. 2008;22 Suppl 3:S35–40.
14. Sitbon O, Gressin V, Speich R, Macdonald PS, Opravil M, Cooper DA, et al. Bosentan for the treatment of human immunodeficiency virus-associated pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(11):1212–7.

15. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D34-41.
16. Proceedings of the 4th World Symposium on Pulmonary Hypertension, February 2008, Dana Point, California, USA. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S1-117.
17. Petitpretz P, Brenot F, Azarian R, Parent F, Rain B, Herve P, et al. Pulmonary hypertension in patients with human immunodeficiency virus infection. Comparison with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 1994;89(6):2722-7.
18. Correale M, Palmiotti GA, Lo Storto MM, Montrone D, Foschino Barbaro MP, Di Biase M, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: from bedside to the future. *Eur J Clin Invest*. 2015;45(5):515-28.
19. Bigna JJR, Nansseu JRN, Um LN, Noumegni SRN, Simé PSD, Aminde LN, et al. Prevalence and incidence of pulmonary hypertension among HIV-infected people in Africa: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2016;6(8):e011921.
20. Mehta NJ, Khan IA, Mehta RN, Sepkowitz DA. HIV-Related pulmonary hypertension: analytic review of 131 cases. *Chest*. 2000;118(4):1133-41.
21. Fuente LD La, Bravo MJ, Barrio G, Parras F, Suarez M, Rodes A, et al. Lessons from the history of the human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome epidemic among Spanish drug injectors. *Clin Infect Dis*. 2003;37 Suppl 5:S410-5.
22. George MP, Champion HC, Gladwin MT, Norris KA, Morris A. Injection drug use as a “second hit” in the pathogenesis of HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(11):1144-6.

23. Burkart KM, Farber HW. HIV-associated pulmonary hypertension: diagnosis and treatment. *Adv Cardiol*. 2003;40:197–207.
24. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S10-9.
25. Geleziunas R, Xu W, Takeda K, Ichijo H, Greene WC. HIV-1 Nef inhibits ASK1-dependent death signalling providing a potential mechanism for protecting the infected host cell. *Nature*. 2001;410(6830):834–8.
26. Voelkel NF, Cool CD, Flores S. From viral infection to pulmonary arterial hypertension: a role for viral proteins? *AIDS*. 2008;22 Suppl 3:S49-53.
27. Sakao S, Taraseviciene-Stewart L, Lee JD, Wood K, Cool CD, Voelkel NF. Vascular endothelial growth factor receptor blockade by SU5416 combined with pulsatile shear stress causes apoptosis and subsequent proliferation of apoptosis-resistant endothelial cells. *Chest*. 2005;128(6 Suppl):610S–611S.
28. Marecki JC, Cool CD, Parr JE, Beckey VE, Luciw PA, Tarantal AF, et al. HIV-1 Nef is associated with complex pulmonary vascular lesions in SHIV-nef-infected macaques. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;174(4):437–45.
29. Almodovar S, Knight R, Allshouse AA, Roemer S, Lozupone C, McDonald D, et al. Human Immunodeficiency Virus *nef* Signature Sequences Are Associated with Pulmonary Hypertension. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;28(6):607–18.
30. Rusnati M, Presta M. HIV-1 Tat protein and endothelium: from protein/cell interaction to AIDS-associated pathologies. *Angiogenesis*. 2002;5(3):141–51.

31. Caldwell RL, Gadipatti R, Lane KB, Shepherd VL. HIV-1 TAT represses transcription of the bone morphogenic protein receptor-2 in U937 monocytic cells. *J Leukoc Biol.* 2006;79(1):192–201.
32. Deng Z, Morse JH, Slager SL, Cuervo N, Moore KJ, Venetos G, et al. Familial primary pulmonary hypertension (gene PPH1) is caused by mutations in the bone morphogenetic protein receptor-II gene. *Am J Hum Genet.* 2000;67(3):737–44.
33. Humbert M. Mediators involved in HIV-related pulmonary arterial hypertension. *AIDS.* 2008;22 Suppl 3:S41-7.
34. Parikh R V, Ma Y, Scherzer R, Heringer AS, Macgregor JS, Martin JN, et al. Endothelin-1 Predicts Hemodynamically Assessed Pulmonary Arterial Hypertension in HIV Infection. West J, editor. *PLoS One.* 2016;11(1):e0146355.
35. Feijoo MQ, Toro R, López Vazquez de la Torre M, Lennie V, Arce C, Moreno V, et al. Relationship between endothelin-1 levels and pulmonary arterial hypertension in HIV-infected patients. *AIDS.* 2014;28(18):2693–9.
36. Humbert M, Sitbon O, Simonneau G. Treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med.* 2004;351(14):1425–36.
37. Amsellem V, Lipskaia L, Abid S, Poupel L, Houssaini A, Quarck R, et al. CCR5 as a Treatment Target in Pulmonary Arterial Hypertension. *Circulation.* 2014;130(11):880-91.
38. Desrosiers RC, Sasseville VG, Czajak SC, Zhang X, Mansfield KG, Kaur A, et al. A herpesvirus of rhesus monkeys related to the human Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus. *J Virol.* 1997;71(12):9764–9.

39. Cool CD, Rai PR, Yeager ME, Hernandez-Saavedra D, Serls AE, Bull TM, et al. Expression of human herpesvirus 8 in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*. 2003;349(12):1113–22.
40. Bendayan D, Sarid R, Cohen A, Shitrit D, Shechtman I, Kramer MR. Absence of human herpesvirus 8 DNA sequences in lung biopsies from Israeli patients with pulmonary arterial hypertension. *Respiration*. 2008;75(2):155–7.
41. Hsue PY, Deeks SG, Farah HH, Palav S, Ahmed SY, Schnell A, et al. Role of HIV and human herpesvirus-8 infection in pulmonary arterial hypertension. *AIDS*. 2008;22(7):825–33.
42. Society I, Ishlt LT, France MH, Poland AT, France JV, Albert J, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the. 2009;2493–537.
43. Herve P, Lebrec D, Brenot F, Simonneau G, Humbert M, Sitbon O, et al. Pulmonary vascular disorders in portal hypertension. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 1998;11(5):1153–66.
44. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 2008;48(1):196–203.
45. Moorman J, Saad M, Kosseifi S, Krishnaswamy G. Hepatitis C virus and the lung: implications for therapy. *Chest*. 2005;128(4):2882–92.

46. Tedaldi EM, Baker RK, Moorman AC, Alzola CF, Furhrer J, McCabe RE, et al. Influence of coinfection with hepatitis C virus on morbidity and mortality due to human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2003;36(3):363–7.
47. Chen TY, Ding EL, Ii GRS, Kim AY. Meta-analysis: increased mortality associated with hepatitis C in HIV-infected persons is unrelated to HIV disease progression. *Clin Infect Dis*. 2009;49(10):1605–15.
48. Parikh VN, Park J, Nikolic I, Channick R, Yu PB, De Marco T, et al. Brief Report: Coordinated Modulation of Circulating miR-21 in HIV, HIV-Associated Pulmonary Arterial Hypertension, and HIV/Hepatitis C Virus Coinfection. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2015;70(3):236–41.
49. Humbert M, Monti G, Brenot F, Sitbon O, Portier A, Grangeot-Keros L, et al. Increased interleukin-1 and interleukin-6 serum concentrations in severe primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151(5):1628–31.
50. Humbert M, Monti G, Fartoukh M, Magnan A, Brenot F, Rain B, et al. Platelet-derived growth factor expression in primary pulmonary hypertension: comparison of HIV seropositive and HIV seronegative patients. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol*. 1998;11(3):554–9.
51. Morse JH, Barst RJ, Itescu S, Flaster ER, Sinha G, Zhang Y, et al. Primary pulmonary hypertension in HIV infection: an outcome determined by particular HLA class II alleles. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(4 Pt 1):1299–301.
52. Parikh R V, Scherzer R, Nitta EM, Leone A, Hur S, Mistry V, et al. Increased levels of asymmetric dimethylarginine are associated with pulmonary arterial hypertension in HIV infection. *AIDS*. 2014;28(4):511–9.

53. Tcherakian C, Couderc LJ, Humbert M, Godot V, Sitbon O, Devillier P. Inflammatory mechanisms in HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Semin Respir Crit Care Med*. 2013;34(5):645–53.
54. Frustaci A, Petrosillo N, Vizza D, Francone M, Badagliacca R, Verardo R, et al. Myocardial and microvascular inflammation/infection in patients with HIV-associated pulmonary artery hypertension. *AIDS*. 2014;28(17):2541–9.
55. Sitbon O. HIV-related pulmonary arterial hypertension: clinical presentation and management. *AIDS*. 2008;22 Suppl 3:S55-62.
56. Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, Bertocchi M, Habib G, Gressin V, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):1023–30.
57. Sitbon O, Jais X, Pavec J Le, Degano B, Humbert M, Simonneau G. Pulmonary arterial hypertension associated with common diseases: connective-tissue diseases, HIV infection and portal hypertension. *Rev Prat*. 2008;58(18):2011–8.
58. Schannwell CM, Steiner S, Strauer BE. Diagnostics in pulmonary hypertension. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58 Suppl 5(Pt 2):591–602.
59. Leuchte HH, Holzapfel M, Baumgartner RA, Ding I, Neurohr C, Vogeser M, et al. Clinical significance of brain natriuretic peptide in primary pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(5):764–70.
60. Brown CE, Badie B, Barish ME, Weng L, Julie R, Chang W, et al. Novel Biomarkers of Cardiac Stress, Cardiovascular Dysfunction, and Outcomes in HIV-Infected Individuals. *JACC Hear Fail*. 2016;21(18):4062–72.

61. Seferian A, Simonneau G. [Pulmonary hypertension: definition, diagnostic and new classification]. *Presse Med.* 2014;43(9):935–44.
62. Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, Hoeper MM, McLaughlin V V, Rubin LJ, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(1 Suppl):S78-84.
63. Chinello P, Petrosillo N. Pharmacological treatment of HIV-associated pulmonary hypertension. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2016;9(5):715–25.
64. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jais X, Yaici A, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS.* 2010;24(1):67–75.
65. GLESBY M, ABERG J, KENDALL M, FICHTENBAUM C, HAFNER R, HALL S, et al. Pharmacokinetic interactions between indinavir plus ritonavir and calcium channel blockers. *Clin Pharmacol Ther.* 2005;78(2):143–53.
66. Aguilar R V, Farber HW. Epoprostenol (prostacyclin) therapy in HIV-associated pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(5):1846–50.
67. Barst RJ, Rubin LJ, McGoon MD, Caldwell EJ, Long WA, Levy PS. Survival in primary pulmonary hypertension with long-term continuous intravenous prostacyclin. *Ann Intern Med.* 1994;121(6):409–15.
68. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, Naeije R, Rich S, Bourge RC, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(6):800–4.

69. Cea-Calvo L, Subias PE, de Menesses RT, Salvador ML, Sanchez MAG, Jimenez JFD, et al. Treatment of HIV-associated pulmonary hypertension with treprostinil. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56(4):421–5.
70. Ghofrani HA, Friesse G, Discher T, Olschewski H, Schermuly RT, Weissmann N, et al. Inhaled iloprost is a potent acute pulmonary vasodilator in HIV-related severe pulmonary hypertension. *Eur Respir J Off J Eur Soc Clin Respir Physiol.* 2004;23(2):321–6.
71. Cicalini S, Chinello P, Petrosillo N. HIV infection and pulmonary arterial hypertension. *Expert Rev Respir Med.* 201;5(2):257–66.
72. Ivy DD, Feinstein JA, Humpl T, Rosenzweig EB. Non-congenital heart disease associated pediatric pulmonary arterial hypertension. *Prog Pediatr Cardiol.* 2009;27(1–2):13–23.
73. Galiè N, Humbert M, Vachiéry J-L, Vizza CD, Kneussl M, Manes A, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39(9):1496–502.
74. Degano B, Yaici A, Le Pavec J, Savale L, Jais X, Camara B, et al. Long-term effects of bosentan in patients with HIV-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2009;33(1):92–8.
75. Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A, Ghofrani H a, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation.* 2008;117(23):3010–9.

76. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, Delcroix M, Galiè N, Ghofrani H-A, et al. Macitentan and Morbidity and Mortality in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(9):809–18.
77. Channick RN, Delcroix M, Ghofrani H-A, Hunsche E, Jansa P, Le Brun F-O, et al. Effect of Macitentan on Hospitalizations. *JACC Hear Fail*. 2015;3(1):1–8.
78. McGoon MD, Kane GC. Pulmonary hypertension: diagnosis and management. *Mayo Clin proceedings* Mayo Clin. 2009;84(2):191–207.
79. Schumacher YO, Zdebik A, Huonker M, Kreisel W. Sildenafil in HIV-related pulmonary hypertension. *AIDS*. 2001;15(13):1747–8.
80. Cicalini S, Almodovar S, Grilli E, Flores S. Pulmonary hypertension and human immunodeficiency virus infection: epidemiology, pathogenesis, and clinical approach. *Clin Microbiol Infect*. 2011;17(1):25–33.
81. Araújo I, Enjuanes-Grau C, Lopez-Guarch CJ, Narankiewicz D, Ruiz-Cano MJ, Velazquez-Martin T, et al. Pulmonary arterial hypertension related to human immunodeficiency virus infection: A case series. *World J Cardiol*. 2014;6(6):495.
82. Humbert M, Ghofrani H-A. The molecular targets of approved treatments for pulmonary arterial hypertension. *Thorax*. 2016;71(1):73–83.
83. Ghofrani H-A, Galiè N, Grimminger F, Grünig E, Humbert M, Jing Z-C, et al. Riociguat for the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):330–40.
84. Degano B, Guillaume M, Savale L, Montani D, Jaïs X, Yaici A, et al. HIV-associated pulmonary arterial hypertension: survival and prognostic factors in the modern therapeutic era. *AIDS*. 2010;24(1):67–75.

85. Zuber JP, Calmy A, Evison JM, Hasse B, Schiffer V, Wagsel T, et al. Pulmonary arterial hypertension related to HIV infection: improved hemodynamics and survival associated with antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis*. 2004;38(8):1178–85.
86. Speich R, Jenni R, Opravil M, Jaccard R. Regression of HIV-associated pulmonary arterial hypertension and long-term survival during antiretroviral therapy. *Swiss Med Wkly*. 2001;131(45–46):663–5.
87. Barbaro G, Lucchini A, Pellicelli AM, Grisorio B, Giancaspro G, Barbarini G. Highly active antiretroviral therapy compared with HAART and bosentan in combination in patients with HIV-associated pulmonary hypertension. *Heart*. 2006;92(8):1164–6.
88. Li Y, Li X-H, Yu Z-X, Cai J-J, Billiar TR, Chen AF, et al. HIV protease inhibitors in pulmonary hypertension: rationale and design of a pilot trial in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Pulm Circ*. 2015;5(3):538–46.
89. Brettle RP, Gore SM, Bird AG, McNeil AJ. Clinical and epidemiological implications of the Centers for Disease Control/World Health Organization reclassification of AIDS cases. *AIDS*. 1993;7(4):531–9.
90. Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, Sitbon O, Krowka MJ, Olschewski H, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(12 Suppl S):40S–47S.
91. Mahler DA, Wells CK. Evaluation of clinical methods for rating dyspnea. *Chest*. 1988;93(3):580–6.

92. García-Río F, Calle M, Burgos F, Casan P, Del Campo F, Galdiz JB, et al. Spirometry. Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR). Arch Bronconeumol. 2013;49(9):388–401.
93. Quanjer PH, Tammeling GJ, Cotes JE, Pedersen OF, Peslin R, Yernault JC. Lung volumes and forced ventilatory flows. Report Working Party Standardization of Lung Function Tests, European Community for Steel and Coal. Official Statement of the European Respiratory Society. Eur Respir J Suppl. 1993;16:5–40.
94. Gómez FP, Rodríguez-Roisin R. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD) guidelines for chronic obstructive pulmonary disease. Curr Opin Pulm Med. 2002;8(2):81–6.
95. Morris A, Gingo MR, George MP, Lucht L, Kessinger C, Singh V, et al. Cardiopulmonary function in individuals with HIV infection in the antiretroviral therapy era. AIDS. 2012;26(6):731–40.
96. Issues S, Test MW, Equipment R, Preparation P. American Thoracic Society ATS Statement : Guidelines for the Six-Minute Walk Test. 2002;166:111–7.
97. Quezada M, Martín-Carbonero L, Soriano V, Vispo E, Valencia E, Moreno V, et al. Prevalence and risk factors associated with pulmonary hypertension in HIV-infected patients on regular follow-up. AIDS. 2012;26(11):1387–92.
98. Schwarze-Zander C, Pabst S, Hammerstingl C, Ohlig J, Wasmuth JC, Boesecke C, et al. Pulmonary hypertension in HIV infection: a prospective echocardiographic study. HIV Med. 2015;16(9):578–82.

99. Selby VN, Scherzer R, Barnett CF, MacGregor JS, Morelli J, Donovan C, et al. Doppler echocardiography does not accurately estimate pulmonary artery systolic pressure in HIV-infected patients. *AIDS*. 2012;26(15):1967–9.
100. Isasti G, Moreno T, Pérez I, Cabrera F, Palacios R, Santos J. High Prevalence of Pulmonary Arterial Hypertension in a Cohort of Asymptomatic HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2012;29(2):231–4.
101. Olalla J, Urdiales D, Pombo M, del Arco A, de la Torre J, Prada JL. [Pulmonary hypertension in human immunodeficiency virus-infected patients: the role of antiretroviral therapy]. *Med Clin (Barc)*. 2014;142(6):248–52.
102. Torre D, Pugliese A. Impact of antiretroviral therapy among HIV-1-infected patients with pulmonary hypertension. *Clin Infect Dis*. 2004;39(10):1549–50; author reply 1550.
103. Savale L, Lador F, Jais X, Montani D, Simonneau G, Humbert M, et al. [HIV-related pulmonary arterial hypertension]. *Rev Mal Respir*. 2012;29(4):491–500.
104. Isiguzo GC, Okeahialam BN, Danbauchi SS, Odili AN, Iroezindu MO, Placid U. Contributions of pulmonary hypertension to HIV-related cardiac dysfunction. *Indian Heart J*. 2013;65(5):644–9.
105. Chillo P, Bakari M, Lwakatare J. Echocardiographic diagnoses in HIV-infected patients presenting with cardiac symptoms at Muhimbili National Hospital in Dar es Salaam, Tanzania. *Cardiovasc J Afr*. 2012;23(2):90–7.
106. Hachulla E, Gressin V, Guillevin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*. 2005;52(12):3792–800.

107. Triplette M, Crothers K, Attia EF. Non-infectious Pulmonary Diseases and HIV. *Curr HIV/AIDS Rep.* 2016;13(3):140–8.
108. Estébanez-Muñoz M, Soto-Abánades CI, Ríos-Blanco JJ, Arribas JR. Updating our understanding of pulmonary disease associated with HIV infection. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(4):126–32.
109. Morris A, George MP, Crothers K, Huang L, Lucht L, Kessinger C, et al. HIV and chronic obstructive pulmonary disease: is it worse and why? *Proc Am Thorac Soc.* 2011;8(3):320–5.
110. Norris KA, Morris A. Pneumocystis infection and the pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Immunol Res.* 2011;50(2–3):175–80.
111. Wang Z, Zheng T, Zhu Z, Homer RJ, Riese RJ, Chapman HA, et al. Interferon gamma induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. *J Exp Med.* 2000;192(11):1587–600.
112. Gingo MR, George MP, Kessinger CJ, Lucht L, Rissler B, Weinman R, et al. Pulmonary function abnormalities in HIV-infected patients during the current antiretroviral therapy era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(6):790–6.
113. Thakkar V, Stevens WM, Prior D, Moore OA, Byron J, Liew D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in a novel screening algorithm for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a case-control study. *Arthritis Res Ther.* 2012;14(3):R143.
114. Mondy KE, Gottdiener J, Overton ET, Henry K, Bush T, Conley L, et al. High Prevalence of Echocardiographic Abnormalities among HIV-infected Persons in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clin Infect Dis.* 2011;52(3):378–86.

115. Isasti G, Pérez I, Moreno T, Cabrera F, Palacios R, Santos J. Echocardiographic Abnormalities and Associated Factors in a Cohort of Asymptomatic HIV-Infected Patients. *AIDS Res Hum Retroviruses*. 2013;29(1):20–4.
116. Dellegrottaglie S, García-Alvarez A, Guarini P, Perrone-Filardi P, Fuster V, Sanz J. Prevalence and severity of ventricular dysfunction in patients with HIV-related pulmonary arterial hypertension. *Heart Lung*. 2014;43(3):256–61.
117. ten Freyhaus H, Vogel D, Lehmann C, Kümmerle T, Wyen C, Fätkenheuer G, et al. Echocardiographic screening for pulmonary arterial hypertension in HIV-positive patients. *Infection*. 2014;42(4):737–41.
118. Sudano I, Spieker LE, Noll G, Corti R, Weber R, Luscher TF. Cardiovascular disease in HIV infection. *Am Heart J*. 2006;151(6):1147–55.
119. Kim DJ, Westfall AO, Chamot E, Willig AL, Mugavero MJ, Ritchie C, et al. Multimorbidity patterns in HIV-infected patients: the role of obesity in chronic disease clustering. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2012;61(5):600–5.
120. on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories ATSC. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(1):111–7.
121. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, Gin-Sing W, Graham A, Gishen P, et al. Ventilation-perfusion scintigraphy is more sensitive than multidetector CTPA in detecting chronic thromboembolic pulmonary disease as a treatable cause of pulmonary hypertension. *J Nucl Med*. 2007;48(5):680–4.

122. Wilkens H, Lang I, Behr J, Berghaus T, Grohe C, Guth S, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): updated Recommendations of the Cologne Consensus Conference 2011. *Int J Cardiol.* 2011;154 Suppl(October):S54-60.
123. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D34-41.
124. Frishman WH, Del Vecchio A, Sanal S, Ismail A. Cardiovascular manifestations of substance abuse: part 2: alcohol, amphetamines, heroin, cannabis, and caffeine. *Heart Dis.* 2003;5(4):253–71.
125. Araújo I, Enjuanes-Grau C, Lopez-Guarch CJ, Narankiewicz D, Ruiz-Cano MJ, Velazquez-Martin T, et al. Pulmonary arterial hypertension related to human immunodeficiency virus infection: A case series. *World J Cardiol.* 2014;6(6):495–501.
126. Mesa RA, Edell ES, Dunn WF, Edwards WD. Human immunodeficiency virus infection and pulmonary hypertension: two new cases and a review of 86 reported cases. *Mayo Clin Proc.* 1998;73(1):37–45.
127. Woodiwiss AJ, Norton GR. Obesity and left ventricular hypertrophy: the hypertension connection. *Curr Hypertens Rep.* 2015;17(4):539.
128. Dillon DG, Gurdasani D, Riha J, Ekoru K, Asiki G, Mayanja BN, et al. Association of HIV and ART with cardiometabolic traits in sub-Saharan Africa: a systematic review and meta-analysis. *Int J Epidemiol.* 2013;42(6):1754–71.

129. Masiá M, Pérez-Cachafeiro S, Leyes M, López-Aldeguer J, López M, Segura F, et al. [Cardiovascular risk in human immunodeficiency virus-infected patients in Spain. CoRIS cohort, 2011]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2012;30(9):517–27.
130. Glass TR, Ungsedhapand C, Wolbers M, Weber R, Vernazza PL, Rickenbach M, et al. Prevalence of risk factors for cardiovascular disease in HIV-infected patients over time: the Swiss HIV Cohort Study. *HIV Med*. 2006;7(6):404–10.
131. Friis-Møller N, Weber R, Reiss P, Thiébaut R, Kirk O, d'Arminio Monforte A, et al. Cardiovascular disease risk factors in HIV patients--association with antiretroviral therapy. Results from the DAD study. *AIDS*. 2003;17(8):1179–93.
132. De Castro S, d'Amati G, Gallo P, Cartoni D, Santopadre P, Vullo V, et al. Frequency of development of acute global left ventricular dysfunction in human immunodeficiency virus infection. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24(4):1018–24.
133. El-Sadr WM, Lundgren JD, Neaton JD, Gordin F, Abrams D, Arduino RC, et al. CD4+ Count–Guided Interruption of Antiretroviral Treatment. *N Engl J Med*. 2006;355(22):2283–96.
134. Archer SL, Badesch DB, Barst RJ, Farber HW, Lindner JR, Mathier MA, et al. ACCF/AHA 2009 Expert Consensus Document on Pulmonary Hypertension. *JAC*. 53:1573–619.
135. Krowka MJ, Miller DP, Barst RJ, Taichman D, Dweik RA, Badesch DB, et al. Portopulmonary hypertension: a report from the US-based REVEAL Registry. *Chest*. 2012;141(4):906–15.

136. Frost AE, Badesch DB, Barst RJ, Benza RL, Elliott CG, Farber HW, et al. The changing picture of patients with pulmonary arterial hypertension in the United States: how REVEAL differs from historic and non-US Contemporary Registries. *Chest*. 2011;139(1):128–37.
137. Kawut SM, Krowka MJ, Trotter JF, Roberts KE, Benza RL, Badesch DB, et al. Clinical risk factors for portopulmonary hypertension. *Hepatology*. 2008;48(1):196–203.
138. Sangal RB, Taylor LE, Gillani F, Poppas A, Klinger JR, Ventetuolo CE. Risk of echocardiographic pulmonary hypertension in individuals with human immunodeficiency virus-hepatitis C virus coinfection. *Ann Am Thorac Soc*. 2014;11(10):1553–9.
139. Moorman J, Saad M, Kousseifi S, Krishnaswamy G. Hepatitis C Virus and the Lung. *Chest*. 2005;128(4):2882–92.
140. Spradling PR, Richardson JT, Buchacz K, Moorman AC, Finelli L, Bell BP, et al. Trends in Hepatitis C Virus Infection Among Patients in the HIV Outpatient Study, 1996-2007. *JAIDS J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010;53(3):388–96.
141. Savale L, Sattler C, Günther S, Montani D, Chaumais M-C, Perrin S, et al. Pulmonary arterial hypertension in patients treated with interferon. *Eur Respir J*. 2014;44(6):1627–34.
142. Savale L, Chaumais M-C, O’Connell C, Humbert M, Sitbon O. Interferon-induced pulmonary hypertension: an update. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(5):415–20.

143. Renard S, Borentain P, Salaun E, Benhaourech S, Maille B, Darque A, et al. Severe Pulmonary Arterial Hypertension in Patients Treated for Hepatitis C With Sofosbuvir. *Chest*. 2016;149(3):e69-73.

9. ANEXO 1. LISTADO DE ABREVIATURAS

AD: Aurícula derecha.

ADMA: Dimetil arginina asimétrica.

ADVP: Adictos a drogas vía parenteral.

AP: Arteria pulmonar.

APD: Arteria pulmonar derecha.

API: Arteria pulmonar izquierda.

APP: Arteria pulmonar principal.

BCC: Bloqueantes de canales de calcio.

BMPR2: receptor tipo II de la proteína morfogenética ósea.

CCR5: Receptor de quimioquinas tipo 5.

CDC: Centros para el control y la prevención de la enfermedad.

CEIC: Comité ético de investigación clínica.

CoRIS: Cohorte de pacientes con infección por VIH sin tratamiento artirretroviral previo.

CXCR4: Receptor de quimioquinas tipo 4.

DL: Dislipemia.

DLCO: Capacidad de difusión del monóxido de carbono.

DLCO/VA: Capacidad de difusión del monóxido de carbono/volumen alveolar.

DM: Diabetes Mellitus.

DS-DD VD: Disfunción sistólico-diastólica del ventrículo derecho.

DVI: Dilatación ventricular izquierda.

ECG: Electrocardiograma.

EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

ERS: Sociedad respiratoria europea.

ET-1: Endotelina 1.

FDA: Administración de alimentos y medicamentos.

FEV1: Volumen máximo de aire espirado en el primer segundo.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

FVC: Capacidad vital forzada.

GC: Gasto cardíaco.

GDF-15: Factor 15 de diferenciación del crecimiento.

gDSVD: Disfunción sistólica global del ventrículo derecho.

GMPc: Guanosín monofosfato cíclico.

GOLD: Iniciativa global para la enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

Gp120: Glicoproteína superficial 120.

HP: Hipertensión pulmonar.

HAP: Hipertensión arterial pulmonar.

HDL: Lipoproteína de alta densidad.

HHV8: Virus herpes 8.

HLA: Antígeno leucocitario humano.

HTA: Hipertensión arterial.

HVD: Hipertrofia del ventrículo derecho.

HVI: Hipertrofia ventrículo izquierdo.

IC: índice cardíaco.

IL-1 β : Interleucina 1 β .

IL-6: Interleucina 6.

IMC: índice de masa corporal.

INF: Interferon.

IL-8: Interleucina 8.

IP: Inhibidores de la proteasa.

IPDE5: Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa.

IT: Insuficiencia tricuspídea.

LDL: Lipoproteína de baja densidad.

MRC: Escala del Medical Research Council de GRAN Bretaña.

6MWT: Test de la marcha de los 6 minutos.

Nef: Factor negativo.

NYHA: Clasificación de Nueva York para pacientes con enfermedad cardíaca.

NT-proBNP: Prohormona N-terminal del péptido natriurético cerebral.

OMS: Organización mundial de la salud.

PAPD: Presión arterial pulmonar diastólica.

PAPm: presión arterial pulmonar media.

PAPS: Presión arterial pulmonar sistólica.

PCP: Presión capilar pulmonar.

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa.

POPH: Hipertensión portopulmonar.

rDSVD: Disfunción sistólica regional del ventrículo derecho.

RMC: Resonancia magnética cardíaca.

RR: Riesgo relativo.

RVA: Resistencias vasculares arteriolares.

RVP: Resistencias vasculares pulmonares.

RVS: Resistencias vasculares sistémicas.

SIDA: Síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

SEC: Sociedad europea de Cardiología.

SERMAS: Servicio Madrileño de Salud.

SIV: Virus de la inmunodeficiencia en simios.

SOG: Sobrecarga oral de glucosa.

TacAP: Tiempo de aceleración de la arteria pulmonar.

Tat: Transactivador de la transcripción.

TARGA: Terapia antirretroviral de gran actividad.

TAPSE: Desplazamiento sistólico del plano del anillo tricuspídeo.

TC: Tomografía computerizada.

TEI: índice de performance miocárdico.

TEP: Tromboembolismo pulmonar.

Test VD: Test vasodilatador.

TG: Triglicéridos.

TNF: Factor de necrosis tumoral.

UW: Unidades Wood.

VD: Ventrículo derecho.

VEGF: Factor de crecimiento del endotelio vascular.

VHB: Virus de la hepatitis B.

VHC: Virus de la hepatitis C.

VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana.

VI: Ventrículo izquierdo.

VRT: Velocidad de regurgitación tricuspídea.

VTs: Volumen telesistólico.

VTd: Volumen telediastólico.

10. ANEXO 2. HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título del estudio: “Estudio de hipertensión pulmonar en la cohorte de pacientes con infección por VIH del Hospital La Paz”

Promotor e investigador principal: Clara Itzár Soto Abánades

Introducción: Se solicita su consentimiento para participar en un estudio que consiste en determinar la frecuencia y los factores que influyen en la aparición de la hipertensión pulmonar en la población de pacientes infectados por el virus de inmunodeficiencia humano (VIH) atendidos en el Servicio de Medicina Interna del Hospital La Paz de Madrid.

A continuación se le da una información más detallada para que le ayude a decidir si desea o no participar en este estudio. Lea este formulario detenidamente y realice cualquier tipo de preguntas o solicitud de aclaraciones en caso de que algún aspecto no le quedara claro.

La terapia antirretroviral ha conseguido una drástica reducción de la mortalidad de los pacientes infectados por el VIH. Además, el aumento de supervivencia logrado con la introducción de estos fármacos, ha permitido a los clínicos y a los investigadores analizar las secuelas a largo plazo debidas a la inmunodepresión y a la activación del sistema inmune en estos enfermos infectados por el VIH. Existe una enfermedad denominada hipertensión pulmonar, la cual se ha visto relacionada en múltiples estudios con la infección por el VIH, cuya frecuencia es significativamente mayor en los sujetos infectados que en la población general. La enfermedad consiste en una elevación patológica de la presión en las arterias pulmonares de forma que si se mantiene sin tratamiento, puede desembocar en una

hipertrofia del ventrículo derecho y muerte por fallo ventricular derecho. Por tanto, es fundamental realizar un diagnóstico precoz de esta enfermedad, ya que actualmente existen tratamientos que, instaurados de forma óptima en los estadios iniciales, mejoran claramente el pronóstico. En la actualidad no existen aún protocolos de actuación para diagnosticar de forma precoz esta patología en los pacientes con infección por VIH, ni tampoco ha sido estudiada la prevalencia de la enfermedad en este grupo de pacientes en España.

Objetivos: Solicitamos su participación para realizar un estudio en el que nos proponemos realizar un diagnóstico precoz de hipertensión pulmonar y estudiar su frecuencia en los pacientes con infección por VIH. Para ello estudiaremos el grupo de pacientes con infección por el virus en seguimiento en el Hospital La Paz, mediante la realización de un test de dificultad respiratoria, que se completará con otros estudios en aquellos pacientes que tengan dificultad respiratoria significativa.

Procedimientos: Durante un periodo de 8 meses, se recogerán los datos de los pacientes que participen en el estudio. En una única visita a la consulta de MI 2, contestará a un test de dificultad respiratoria; si en el test no se detecta dificultad respiratoria significativa, acaba el estudio para usted en ese momento y únicamente se incluirán en el análisis sus datos médicos recogidos en la consulta habitual de MI 2. Si por el contrario se detecta dificultad respiratoria importante, se realizarán de forma extraordinaria los siguientes procedimientos: un electrocardiograma, una analítica, una radiografía de tórax, unas pruebas de función respiratoria con medición de la capacidad de difusión del monóxido de carbono y un ecocardiograma.

En el caso de que tras la realización de estas pruebas, se obtengan datos que sugieran que usted podría padecer hipertensión pulmonar, será remitido a una consulta monográfica específica para el manejo de esta patología (Consulta de Hipertensión pulmonar, Dr. Juan José Ríos Blanco). En esta consulta se seguirán los protocolos habituales de la misma que

consisten en completar el estudio mediante varios procedimientos: AngioTAC de arterias pulmonares, gammagrafía de ventilación-perfusión pulmonar, test de la marcha de los 6 minutos y cateterismo cardiaco derecho.

Posibles riesgos: Su participación en este estudio no supone ningún riesgo adicional para usted. Sólo en el caso de que sea usted diagnosticado por ecocardiografía de hipertensión pulmonar, se le planteará la posibilidad de realizarse un cateterismo cardiaco derecho, prueba que se lleva a cabo en la práctica clínica habitual ante cualquier enfermo con este diagnóstico de sospecha para su confirmación. Como se trata de un procedimiento que conlleva algunos riesgos, se le explicarán con detenimiento en el momento apropiado sólo si fuera necesaria su realización y se le adjuntará una hoja de consentimiento informado específica para esa prueba.

Posibles beneficios: Además de que la información derivada de este estudio puede ayudar en un futuro a comprender mejor la relación existente entre la infección por VIH y la aparición de hipertensión pulmonar, así como a conseguir realizar un diagnóstico precoz de la enfermedad en la población infectada, en su caso concreto también podría resultar beneficioso.

El hecho de detectar la enfermedad en un estadio temprano, junto a la posibilidad de plantear un manejo estrecho y especializado, así como de instaurar un tratamiento específico si lo requiriese, redundarían en una mejoría importante de su calidad de vida y su pronóstico a largo plazo. Sin embargo, no se le garantiza la obtención de beneficio directo por su participación en el estudio.

Respecto al estudio en sí mismo, no recibirá ningún tipo de compensación por su participación o derivado de sus resultados.

Compromiso de información de datos relevantes: Se le informará de cualquier nuevo hallazgo relevante obtenido durante el desarrollo del estudio y que pudiera influir en su decisión de permanecer en el mismo. En dicha situación se le proporcionará una nueva Hoja de Información con dichos hallazgos que deberá firmar y fechar si decide continuar en el estudio.

Voluntariedad: Se le solicita su participación porque padece de infección por el VIH y podría desarrollar hipertensión pulmonar. Sin embargo, debe saber que su participación en este estudio es totalmente voluntaria y puede decidir no participar sin perjuicio alguno para usted. Si decide participar, puede retirarse en cualquier momento durante el estudio sin tener que explicar los motivos y sin que por ello se vea afectada su asistencia médica presente o futura. Si decide retirar su consentimiento, sólo se guardará la información obtenida hasta ese momento pero no se obtendrá nueva información. La publicación de los datos una vez completado el estudio, se realizará respetando la confidencialidad.

Confidencialidad: Toda la información que se obtenga será considerada como confidencial y tratada en consecuencia, de acuerdo con lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (LOPD 15/1999) y los derechos que conlleva de acceso, rectificación, cancelación y oposición. Para ejercer este derecho debe dirigirse a cualquier miembro del equipo investigador. La información recogida que será custodiada por el equipo investigador, será incluida en una base de datos creada para tal efecto, que cumpla con lo establecido por la legislación donde sus datos (nombre, fecha de nacimiento etc.) serán sustituidos por un código numérico para mantener dicha confidencialidad. Los resultados del presente estudio podrán ser presentados en reuniones científicas o publicados en revistas biomédicas pero siempre con exquisita salvaguarda de su confidencialidad.

Asimismo, usted tiene derecho para retirar el consentimiento para el almacenamiento y estudio de sus datos; si decide retirar el consentimiento, no se realizarán nuevas pruebas ni se obtendrán datos adicionales, sin embargo, la información previamente recogida no será destruida y será analizada junto con el resto de información disponible.

11. ANEXO 3. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Título del estudio:

“Estudio de hipertensión pulmonar en la cohorte de pacientes con infección por VIH del Hospital La Paz”

Promotor e investigador principal: Clara Itz'iar Soto Abánades

Yo,

.....

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Comprendo que el manejo de mis datos es confidencial

Por tanto, presto libremente mi conformidad para participar en este estudio y para que mis datos sean almacenados y estudiados en las condiciones previamente mencionadas.

Firma del participante

Firma del investigador

Fecha

Fecha